Shelve
Pflugers Archiv

5.77.05
P22

PFLÜGER'S ARCHIV

FÜR DIE GESAMTE

PHYSIOLOGIE

DES MENSCHEN UND DER TIERE.

HERAUSGEGEBEN

VON

MAX VERWORN

PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE UND DIREKTOR DES PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTS
DER UNIVERSITÄT BONN

UNTER MITWIRKUNG VON

PROF. **BERNHARD SCHÖNDORFF** IN BONN.

BAND HUNDERT UND VIERUNDSECHZIG.

MIT 16 TAFELN UND 166 TEXTFIGUREN.

BONN, 1916.

VERLAG VON MARTIN HAGER.

K249(1)

Inhalt.

Erstes, zweites und drittes Heft.

Ausgegeben am 9. Mai 1916.

Seite

Untersuchungen über die Entstehung der Amphibienneotenie. Zugleich ein Beitrag zur Physiologie der Amphibienschilddrüse. Von Dr. med. et phil. Leo Adler, Assistent am pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M. (Hierzu Tafel I—VII.) (Aus dem pathologischen Institut zu Berlin-Schöneberg) 1

Über die Thermoströme des Muskels. Im Hinblick auf die Versuche von W. Pauli und J. Matula. Von J. Bernstein 102

Über eine neue vasomotorische Automatie. Von Dr. C. E. Benjamins, Hals-, Ohren- und Nasenarzt in Utrecht, und Dr. G. F. Rochat, Augenarzt. (Mit 17 Textfiguren.) (Aus dem physiologischen Institut der Universität Utrecht) 111

Einige Experimente über die verschiedene Giftigkeit von Hydroxyl- und Wasserstoffionen. Von Jar. Kříženecký, Prag, Kgl. Weinberge. (Mit 5 Textfiguren.) (Aus dem Institut für allgemeine Biologie und experimentelle Morphologie bei der medizinischen Fakultät der böhmischen Universität zu Prag) 137

Viertes, fünftes und sechstes Heft.

Ausgegeben am 9. Juni 1916.

Die gleichzeitige Registrierung elektrischer Erscheinungen mittels zwei oder mehr Galvanometer und ihre Anwendung auf die Elektrokardiographie. Von W. Einthoven, F. L. Bergansius und J. Bijtel. (Mit 7 Textfiguren und Tafel VIII—X.) (Aus dem physiologischen Laboratorium der Universität Leiden) 167

16288

Seite

Ein lineares Induktorium. Von J. Bernstein. (Mit 1 Textfigur) 198

Beobachtungen über Hefe. (Zumeist Brauereipresshefe aus München.) Von Th. Bokorny 203

Über den Einfluss des Alkohols auf das Farbensehen. Von Hugo Schulz. (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Greifswald) 274

Die Grösse des schädlichen Raumes der Atemwege. Von Fritz Rohrer, Assistenzarzt der med. Poliklinik Tübingen. (Mit 1 Textfigur) 295

Siebentes, achtes und neuntes Heft.

Ausgegeben am 29. Juni 1916.

Röntgenologische Studien über die physiologische Verdauung beim Kaninchen und beim Hund sowie über die Einwirkung des Resaldols auf den Magen-Darmkanal des Hundes. Von Richard Henrichs. (Mit 71 Textfiguren.) (Aus der medizinischen Universitäts-Poliklinik in Bonn) 303

Ein neues Geschlechtsmerkmal bei Fröschen. Von R. H. Kahn. (Hierzu Tafel XI.) (Aus dem physiologischen Institute der deutschen Universität in Prag) 347

Untersuchungen über den Atmungsvorgang nitrifizierender Bakterien. I. Die Atmung des Nitratbildners. Von Otto Meyerhof. (Mit 11 Textfiguren.) (Aus dem physiologischen Institut der Universität Kiel) 353

Zur Frage nach der Wirkung der Delphininpräparate auf das Herz. Von R. H. Kahn. (Mit 3 Textfiguren.) (Aus dem physiologischen Institute der deutschen Universität in Prag) 428

Zur Frage der Photoaktivität des Kaninchenblutes. Von Dr. K. Hintze, Privatdozent. (Mit 1 Textfigur.) (Aus dem hygienischen Institut der Universität Leipzig) 434

Über Hypnose bei Fischen. Von Alois Kreidl (Wien.) (Mit 1 Textfigur) 441

Zehntes, elftes und zwölftes Heft.

Ausgegeben am 28. Juli 1916.

Die Lichtreaktion der Eiweisskörper. Von Fritz Schanz-Dresden. (Hierzu Tafel XII—XVI) 445

Seite

Über den Einfluss von Serum uuf die Phagozytose von Kohle und Amylum. I. Mitteilung. Der Einfluss von Serum und Verdünnungen von Serum mit 0,9 %iger Kochsalzlösung auf die Phagozytose von Kohle. Von Dr. J. Ouweleen. (Mit 4 Textfiguren.) (Aus dem physiologischen Instiiut der Universität Groningen) 445

Über die Wirkung der Schilddrüse auf den Blutkreislauf. Von Adolf Oswald. (Mit 40 Textfiguren.) (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Zürich) 506

(Aus dem pathologischen Institut zu Berlin-Schöneberg.)

Untersuchungen über die Entstehung der Amphibienneotenie.

Zugleich ein Beitrag zur Physiologie der Amphibienschilddrüse.

Von

Dr. med. et phil. **Leo Adler,**
Assistent am pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.

(Hierzu Tafel I—VII.)

Inhaltsübersicht.

	Seite
I. Einleitung und Literatur	2
II. Material	19
III. Methodik und Aufzucht der Tiere	21
IV. Zusammenfassende Übersicht der Versuchsanordnungen	26
V. Schilderung der Einzelversuche	34
1. Hitzeversuche	34
a) Alpentiere	34
b) Deutsche Larven	43
c) Adrialarven	50
2. Kälte-Hitzeversuche	55
a) Adrialarven	55
b) Alpentiere	57
3. Hitze-Kälteversuche	64
a) Adrialarven	64
b) Deutsche Larven	71
c) Alpentiere	79
VI. Besprechung der Resultate	88
VII. Zusammenfassung	95
Erklärungen der Abbildungen	97

I. Einleitung und Literatur.

Die älteste Angabe über das Bestehen eines neotenischen Zustandes findet sich bei S. Leuckart[1]), der schon 1821 vermutet „der Proteus . . . wurde wahrscheinlich durch Zurückhalten im Wasser gehemmt, sich als vollkommenes Tier zu gestalten. Er wurde eine konstante Hemmungsbildung und mit der Zeit fähig, sich als solche fortzupflanzen". Erst viel später — Mitte der sechziger Jahre des vorigen Jahrhunderts — waren dann die Beobachtungen Duméril's[2]) von der Verwandlung des Siredon pisciformis in die Landform der Anlass, dass man aufs neue dem Vorkommen geschlechtsreifer Jugendformen Aufmerksamkeit schenkte. Vor allem befasste sich jetzt Marie v. Chauvin[3]) in jahrelangen experimentellen Untersuchungen mit der Frage, wann und unter welchen Bedingungen Amblystoma mexicanum — es erschien nicht mehr zweifelhaft, dass Siredon als Angehöriger der Gattung Querzahnmolch aufzufassen war — metamorphosiert, und je mehr sich später die Funde fertiler, aber noch kiementragender Tritonen [de Filippi[4]), Jullien[5]), v. Ebner[6]),

1) Sigismund Leuckart, „Isis" von Oken. 1821, und Literar. Anzeiger Jahrg. 5 Nr. 4 S. 257.

2) August Duméril, Observations sur la reproduction dans la ménagerie des reptiles du muséum d'histoire naturelle des Axolotls batraciens urodèles à branchies extérieures du Mexique sur leur développement et sur leurs métamorphoses. Nouvelles archives du muséum d'histoire naturelle de Paris publiées par Mm les professeurs-administrateurs de cet établissement t. 2. Paris 1866. — August Duméril, Notes complémentaires sur les Axolotls. Mém. Soc. Linn. d. Nord de la Fr. t. 2 (1868—1871) p. 248—251. 1872. — August Duméril, Nouvelles observations sur les Axolotls nés à la ménagerie. Compt. Rend. t. 61 p. 775. 1865.

3) Marie v. Chauvin, Über die Verwandlung des mexikanischen Axolotl in Amblystoma. Zeitschr. f. wissensch. Zool. Bd. 25 Suppl. 1875 und Bd. 27. 1876. — Marie v. Chauvin, Über die Fortpflanzung des Amblystoma. Vorläufige Mitteilung. Zool. Anzeiger 1883 S. 513 — Marie v. Chauvin, Über die Verwandlungsfähigkeit des mexikanischen Axolotl. Zeitschr. f. wissensch. Zool. Bd. 41. 1885.

4) de Filippi, Sulla larva del Triton alpestris. Arch. per la Zool. e per l'Anat. comp. Genova 1861. — de Filippi, Nota sopra il Triton alpestris. R. Accad. della Science di Torino Mem. Ser. 2 a t. 21.

5) Jullien, Observations de têtards de Lissotriton punctatus reproduisant l'espèce. Compt. rend. t. 68 p. 939 ff. Paris 1868.

6) v. Ebner, Über einen Triton cristatus Laur. mit bleibenden Kiemen. Mitt. d. naturwissensch. Vereins in Graz 1877.

Knauer[1]), v. Bedriaga[2]), Westhoff[3]), Zeller[4]), Wichand[5])] und die Mitteilungen von dem Überwintern der Anurenlarven [Thomas[6]), Schläpfer[7]), Koch[8]), Wiedersheim[9]), Brunk[10]), Camerano[11]), Pflüger[12]), Kollmann[13]), Looss[14]), Hinderer[15]), Wolterstorff[16]), Fischer-Sigwart[17])] häuften, — desto

---

1) F. K. Knauer, Naturgeschichte der Lurche. Wien 1878.

2) J. v. Bedriaga, Mitteilungen über die Larven der Molche. Zool. Anzeiger 1891, Jahrg. 14.

3) Westhoff, Zool. Anzeiger 1893.

4) Ernst Zeller, Zur Neotenie der Tritonen. Württemberg. naturwiss. Jahreshefte 1899. 55.

5) Bernhard Wichand, Über Neotenie bei Tritonen. Blätter für Aquarien- und Terrarienkunde 1906, Jahrg. 17.

6) Thomas, Note sur la génération du Pélodyte ponctué. Ann. Sc. Nat. t. 1. 1854.

7) J. G. Schläpfer, Versuch einer naturhistorischen Beschreibung des Kantons Appenzell. Erste Abteilung der Topographie und Geschichte des Kantons Appenzell. Trogen 1859.

8) Karl Koch, Formen und Wandlungen der ekaudaten Batrachier des Untermain- und Lahngebietes. Bericht über die Senckenberg. naturf. Gesellsch. Frankfurt a. M. 1871—1872.

9) Wiedersheim, Zool. Anzeiger Nr. 5.

10) Brunk, Ein neuer Fall von Entwicklungshemmung bei der Geburtshelferkröte. Zool. Anzeiger 1882, Jahrg. 5.

11) L. Camerano, Intorno alla Neotenia ed allo sviluppo degli Anfibi. Atti della Accad. di Torino vol. 19. 1883—1884. — L. Camerano, Richerche intorno alla vita branchiale degli Anfibi. Zool. Anzeiger 1883 S. 685. — L. Camerano, Bull. Mus. Zool. Univ. Torino t. 4. 1889.

12) E. Pflüger, Das Überwintern der Kaulquappen der Knoblauchkröte. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 31. 1883.

13) J. Kollmann, Das Überwintern von europäischen Frosch- und Tritonlarven und die Umwandlung des mexikanischen Axolotl. Verhandl. d. Naturf. Gesellsch. Basel 1884. — J. Kollmann, Die Anpassungsbreite der Batrachier und die Korrelation der Organe. Zool. Anzeiger 1884, Jahrg. 7.

14) A. Looss, Über Degenerationserscheinungen im Tierreich usw. Leipzig 1889.

15) H. Hinderer, Ein Fall von Festhalten der Larvenform bei Froschlurchen. Blätter f. Aquarien- u. Terrarienkunde Bd. 2. 1891.

16) W. Wolterstorff, Über die Neotenie der Batrachier. Der Zool. Garten 1896 Nr. 37 und Blätter f. Aquarien- u. Terrarienkunde Bd. 7. 1896.

17) H. Fischer-Sigwart, Die Fortpflanzung und die Entwicklung der Larven vom Molge vulgaris. Das Überwintern der Larven. Der Zool. Garten 1896 Nr. 37.

stärker wurde auch die Frage nach der Ursache der Neotenie betont.

Die Ansichten, welche die einzelnen Beobachter in dieser Beziehung gewannen, sind ausserordentlich verschieden, wie denn auch ganz allgemein betont wird, dass es eine einheitliche Ätiologie nicht gibt. Im wesentlichen kann man aber die Autoren mit Rücksicht auf die Anschauung, die sie von der Neoteniegenese haben, in zwei Gruppen trennen: die eine wird von denen gebildet, welche äussere Gründe (Milieueinflüsse) beim Zustandekommen aquatiler Dauerformen für massgebend erachten, die andere besteht aus der Forschern, welche sie von endogenen Kräften abhängig sehen. Jene war jahrzehntelang die grössere; diese aber hat gerade in den letzten Jahren infolge der Ergebnisse der experimentellen Pathologie immer mehr Anhänger gefunden.

Unter den exogenen ätiologischen Faktoren spielt zunächst die Lokalität, in der die Larven aufwachsen, eine grosse Rolle. Man stellte sich die Entstehung larvaler Geschlechtstiere so vor, dass der Axolotl, der damals wohl das einzige und immer wieder zu Versuchen herangezogene Tier war, ein überaus grosses Anpassungsvermögen besitze. Leben die Larven in einem Gewässer, das steile, schwer erklimmbare Uferränder hat, so dass ein Anlandgehen unmöglich ist, so behalten die Tiere ihre Kiemen bei. Trocknen aber die Tümpel, welche die Larven beherbergen, allmählich aus, so dass die Kiemenatmung immer unzureichender wird, so beginnt allmählich eine Lungenatmung, welche nach einiger Zeit die Kiemenatmung unnötig macht. Fräulein v. Chauvin[1]) konnte tatsächlich in Experimenten zeigen, dass es durch allmähliche Erniedrigung des Wasserstandes gelingt, den Axolotl in ein Landtier zu verwandeln. Diese Versuche fielen in den Beginn der Neotenieforschung, und von jetzt ab verfolgte man beim Auffinden neotonischer Larven in der Natur die Feststellungen des Fräulein v. Chauvin mit Aufmerksamkeit. So berichtete bald Knauer[2]) von geschlechtsreifen Tritonenlarven — ob Triton cristatus oder taeniatus, ist nicht sicher —, die er in der Umgebung Wiens in, wie er ausdrücklich betont, sehr tiefen Tümpeln mit steilem Uferrand fing. — Hamann[3]) fand beim Aus-

1) v. Chauvin, l. c.

2) Knauer, l. c.

3) Otto Hamann, Über kiementragende Tritonen. Jenaische Zeitschr. f. Naturwissensch. Bd. 14 S. 567. 1880.

räumen eines tiefen Brunnens 6—8 cm lange neotenische Triton-cristatus-Larven, die nach der Ansicht von Wolterstorff[1]) allerdings Molge-alpestris-Larven zu sein scheinen. Im übrigen glauben auch Wichand[2]), Westhoff[3]), Schreibers[4]), Leydig[5]) und Hinderer[6]), dass die Beschaffenheit des Ufers und die Tiefe des Wassers bei der Entstehung geschlechtsreifer Larven zum mindesten nicht unbedeutsam seien. Im Gegensatz hierzu betonen aber andere Forscher, dass die lokalen Verhältnisse vielleicht doch nicht von so grossem Einfluss sind, und nach Kammerer[7]) ist die Steilheit des Ufers geradezu belanglos bei der Einhaltung oder Verschiebung des Verwandlungstermines. —

Findet sich ein steiles Ufer stets nur dort, wo das Wasser tief ist, so erscheinen im besonderen auch die Menge und Ruhe des Wassers ätiologisch wirksam. So sah Kammerer[7]) durch kleine Wassermengen und bei stärkerer Bewegung des Wassers die Metamorphose sich beschleunigen. Mit diesen Beobachtungen setzt er sich in einen Gegensatz zu Pflüger[8]), der 1883 mitteilt, dass wenigstens in Aquarien eine Verzögerung der Verwandlung da eintritt, wo die Larven durch mechanische Erschütterungen am meisten beunruhigt werden. In ähnlicher Weise betont auch Barfurth[9]), dass infolge grosser Ruhe des Wassers der Metamorphoseeintritt eine Beschleunigung erfährt.

Weitere Faktoren beim Zustandekommen neotenischer Zustände bilden die Licht- und Luftverhältnisse des Wassers, in denen

---

1) Wolterstorff, l. c.

2) Wichand, l. c.

3) Westhoff, l. c.

4) Schreibers. Über die spezifische Verschiedenheit des gefleckten und des schwarzen Erdsalamanders. „Isis“ 1833 S. 528. Jena.

5) F. Leydig. Über die Molche (Salamandrina) der württembergischen Fauna. Arch. f. Naturgeschichte Jahrg. 33 Bd. 1. Berlin 1867.

6) Hinderer, l. c.

7) Paul Kammerer. Die Querzahnmolche (Amblystoma). Blätter f. Aquarien- u. Terrarienkunde Bd. 12. 1901. — Paul Kammerer. Das Beibehalten jugendlich unreifer Formzustände (Neotenie und Progenese). Ergebn. d. wissensch. Med. Jahrg. 1 H. 10. 1909/1910.

8) E. Pflüger, l. c.

9) D. Barfurth. Versuche über die Verwandlung der Froschlarven. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 29. 1887.

die Tiere aufwachsen. Koch[1]) erzählt von einem Engländer, der publiziert habe, dass Krötenlarven zu ihrer Verwandlung des Lichtes bedürfen, und dass sie bei absoluter Dunkelheit zu riesigen beinlosen Larven heranwachsen. — Kammerer[2]), der über eigene Versuche verfügt, sah ebenfalls bei Dunkelheit die Metamorphose sich hinausschieben und umgekehrt bei grossem Lichtreichtum die Metamorphose sich beschleunigen. Es entsteht hier aber sogleich die Frage, ob der Einfluss des Lichtes ein direkter ist, oder ob hierbei nicht sekundär entstehende Veränderungen anderer äusserer Lebensbedingungen in Betracht zu ziehen sind. Man braucht in dieser Beziehung ja nur daran zu denken, dass unter der Einwirkung ständiger Dunkelheit bald eine hochgradige Veränderung der Flora des Wassers entstehen muss, durch die dann sekundär die Sauerstoffverhältnisse sich ändern. Dem Luftgehalt wird aber eine gewisse ätiologische Bedeutung bei der Neotenieentstehung zugeschrieben. So gelang es M. v. Chauvin[3]), junge Axolotln dadurch in Landtiere zu verwandeln, dass sie den Luftgehalt des Wassers herabsetzte, indem sie die Kulturflüssigkeit mit steigenden Mengen abgekochten Wassers vermischte. Jedoch betrachtet sie den Luftreichtum des Wassers nur als ein Unterstützungsmittel, aquatile Dauerformen zu züchten, neben dem immer noch andere Momente ursächlich wirken müssen. — In ähnlicher Weise sind Pflüger[4]), Shufeldt[5]), Wolterstorff[6]) und Kammerer[2]) geneigt, den Luftgehalt des Wassers zu bewerten. Sie halten einen solchen Einfluss für sicher, aber sie glauben nicht, dass Neotenie auch nur einmal so einfach zustande komme. —

Neben den Licht- und Luftverhältnissen wird der Einfluss der Temperatur in der Neotenieliteratur stark betont. Ganz allgemein bekannt ist ja die Tatsache, dass es für die Entwicklung der Amphibienlarven ein Temperaturoptimum gibt. Die Entwicklung und Metamorphose werden gehemmt oder verzögert, wenn die Temperatur höher und niedriger ist, als es diesem Optimum entspricht. So fand

---

1) Karl Koch, l. c.

2) Paul Kammerer, l. c.

3) Marie v. Chauvin, l. c.

4) E. Pflüger, l. c.

5) R. W. Shufeldt, Mexican Axolotl and its susceptibility to transformation. Science vol. 6. 1885.

6) W. Wolterstorff, l. c.

beispielsweise Barfurth[1]), dass bei grosser Kälte der Verwandlungstermin wesentlich verlangsamt wird. — Pflüger[2]), der feststellte, dass Pelobates-Larven in der Regel überwintern, zog daraus sogar den Schluss, dass „Pelobates fuscus ein vom Süden her in Deutschland eingewandertes Tier ist, welches seine Anpassung noch nicht vollzogen hat". In ähnlicher Weise sehen auch Kammerer[3]) und Wolterstorff[4]) in niedriger Temperatur eine, wenn auch nicht die alleinige Ursache einer Metamorphosehemmung. — Einen Schritt weiter geht Wichand[5]). Dieser fand, dass niedrige Temperatur besonders dann leicht Neotenie hervorruft, wenn sie auf einen Organismus einwirkt, der zuvor bei sehr hohen Wärmegraden herangewachsen ist, und er glaubt, dass man in der Natur besonders häufig dann geschlechtsreife Amphibienlarven zu Gesicht bekommt, wenn auf einen heissen Sommer plötzlich ein frühzeitiger kalter Winter folgt. — Ähnlich hat Kammerer[6]) ganz allgemein den Eindruck, dass Neotenie oft durch einen akut einsetzenden Wechsel der äusseren Lebensbedingungen hervorgerufen wird, und dass ein solcher Wechsel nicht selten von einem viel stärkeren Einfluss sei als ein kontinuierlich wirkender Faktor. Mit solchen Beobachtungen zieht er eine Parallele zu den Feststellungen von Goebel[7]), der bei den Pfeilkräutern Sagittaria natans und cordifolia jede plötzliche Änderung äusserer Lebensbedingungen sowie der Ernährung als Hemmung wirken und im Wasser sowohl wie in der Luft primär gestaltete Blätter hervorrufen sah. —

Dieser Wechsel exogener Einflüsse bildet gewissermassen eine Überleitung zu Versuchen, die M. v. Chauvin im Jahre 1876 zum ersten Male anstellte und die Kammerer[6]) 1904 weiter ausbaute. M. v. Chauvin hatte bei ihren Neoteniestudien an Salamandra atra die unreifen Larven aus dem mütterlichen Uterus herauspräpariert, wobei die meisten zugrunde gingen. Das einzige überlebende Tier

1) D. Barfurth, l. c.

2) E. Pflüger, l. c.

3) Paul Kammerer, l. c.

4) W. Wolterstorff, l. c.

5) Bernhard Wichand, l. c.

6) Paul Kammerer, Beitrag zur Erkenntnis der Verwandtschaftsverhältnisse von Salamandra atra und maculosa. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 17. 1904.

7) K. Goebel, Über Jugendformen von Pflanzen und deren künstliche Wiederhervorrufung. Sitzungsber. d. Kgl. Bayer. Akad. d. Wissensch., math.-physik. Klasse Bd. 26. 1896.

warf zunächst die Kiemen ab. Dann bildeten sich neue Kiemen, mit denen das Tier 15 Wochen auf dem Boden des Gefässes lebte. — Kammerer kultivierte Salamandra-atra-Larven des dritten Stadiums (Nomenklatur nach Schwalbe), die er aus dem Uterus herauspräpariert hatte. Es resultierten Individuen, die nur durch Kiemen und Flossensaum am Schwanz Larvencharakter zeigten, sonst aber ausmetamorphosierten Salamandern glichen. Vor allem war auffallend die runzelige, drüsenreiche Haut, die Kopfform usw. Es entstand also partielle Neotenie. Am schönsten war sie vorhanden bei einem Tier, dass als Frühgeburt von selbst ins Wasser gelangt war. —

Auf der Grenze zwischen äusseren und inneren Gründen der Neotenie, denen man sie nicht leicht einreihen kann, stehen zwei Faktoren, die man ebenfalls seit langer Zeit beim Zustandekommen geschlechtsreifer Jugendformen für massgebend hält: die Art der Ernährung und der Einfluss von Verletzungen. Der erste, welcher die Bedeutung der Ernährung für den Verlauf der Metamorphose betonte, war Bruch[1]), der 1862 Pelobates-Larven beobachtete, die sich durch ihre ausserordentliche Kleinheit auszeichneten, deren Verwandlung sich aber lange hinauszog. Er macht hierfür die Ernährung verantwortlich und schliesst, eine normale Verzögerung der Metamorphose ist nicht „als bloss langsamere Entwicklung aufzufassen, sondern sie ist zugleich eine vollständigere und weitergehende Entwicklung einzelner Organe". — Auch M. v. Chauvin[2]) glaubte eine Zeitlang, der Ernährung ihrer Axolotln den Ausschlag für das Gelingen ihrer Verwandlungsversuche zuerkennen zu müssen, um so mehr als sie der Ansicht war, dass die jetzigen Axolotln überhaupt schlecht — weil ungewohnt — ernährt würden, worauf sie übrigens auch die damals noch fälschlich angenommene Nichtfortpflanzungsfähigkeit der Amblystomen zurückführte. — Pflüger[3]) hält die Art der Ernährung für unwichtig, ohne sich aber selbst näher mit der Frage befasst zu haben. — Etwas ausgedehnter sind die Erfahrungen der übrigen Autoren. Sie alle unterscheiden genauer zwischen den Larvenstadien, bei denen die Ernährungsänderung einsetzt, aber fast alle sehen in der Er-

1) C. Bruch, Beiträge zur Naturgeschichte und Klassifikation der nackten Amphibien. Würzburger naturw. Zeitschr. 1862. 3.

2) Marie v. Chauvin, l. c.

3) E. Pflüger, l. c.

nährungsfrage nur ein und vielleicht nicht einmal sehr wesentliches Moment bei der Entstehung der Neotenie. Barfurth[1]) glaubt, dass Hunger die letzten Stadien der Verwandlung abkürzt, so dass die Larven, welche schon alle vier Extremitäten besitzen, bei Aufhören der Nahrungszufuhr schneller die Metamorphose vollenden als bei reichlicher Ernährung. — Looss[2]) bestreitet diese Ansicht Barfurth's. Nach Looss kann beispielsweise unser Frosch aus anatomischen Gründen während seiner Verwandlungszeit gar nicht fressen. — Brunk[3]), Hinderer[4]), Knauer[5]) und Tornier[6]) stellten fest, dass mangelhafte oder unzweckmässige Ernährung zu einer Zeit, wo erst die Hinterbeine der Larven mässig entwickelt sind, den Metamorphosetermin hinausschiebt oder ganz verhindert. Brunk hat Alytes-Larven beobachtet, die zwei Jahre und darüber Larvencharakter bewahrten. Sie waren im Durchschnitt 77 mm lang und die Länge der hinteren Extremitäten betrug 7 mm. Ätiologisch wirken sah er hier die Ernährung. Die Larven waren lediglich auf spärliche Algen angewiesen, die wohl genügten, sie zu einer stattlichen Grösse gedeihen und das Leben fristen zu lassen, die aber unzureichend waren, „um dem Körper jene Wachtumsintensität zu verleihen, durch welche sie zur Metamorphose angeregt werden können". — Tornier[6]), der mit ganz jungen Pelobates-Larven operierte und sie mit Algen und Fleisch so lange fütterte, bis sie mittlere Grösse und kurze Hinterbeine hatten, und welchen er dann nur noch Fadenalgen verabreichte, erfuhr, dass die Larven zwar auf diese Weise am Leben blieben, aber sich nicht im geringsten weiter fortentwickelten. Ja, sie zeigten anfangs sogar eine Grössenabnahme. Die so entstehende Neotenie dauerte 8—12 Monate. — Kammerer[7]) glaubt aber nicht, dass es sich bei den Versuchen Tornier's um neotenische Larven handelt, sondern er hält die Tiere für pathologische Kümmer-, für Hungerformen. Trotzdem

---

1) D. Barfurth, Der Hunger als förderndes Prinzip in der Natur. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 29. 1887.

2) A. Looss, l. c.

3) Brunk, l. c.

4) H. Hinderer, l. c.

5) K. F. Knauer, l. c.

6) Gustav Tornier, Nachweis über das Entstehen von Albinismus, Melanismus und Neotenie bei Fröschen. Zool. Anzeiger 1908.

7) Paul Kammerer, l. c.

ist Kammerer selbst entschieden der Ansicht, dass die Ernährung eine keineswegs unwichtige Rolle beim Auftreten geschlechtsreifer Larvenformen darstellt, und er hält eine knappe Ernährung besonders dann für wesentlich, wenn sie nach einer vorangegangenen Mästung einsetzt. — Powers[1]) berichtet, dass sich Amblystoma tigrinum auch unter Wasser verwandelt, wenn eine Änderung der bisher regelmässigen und reichlichen Ernährung gerade zu der Zeit eintritt, wo die Metamorphose beginnt. Hierbei ist nicht allein die quantitative Änderung von Bedeutung, sondern ungefähr in der gleichen Weise zeigt sich eine qualitative Änderung wirksam. — Auch Wolterstorff[2]) steht auf dem Standpunkt, dass die Nahrungsmenge in den einzelnen Entwicklungsstadien und Jahreszeiten in verschiedener Weise auf die Verwandlung einwirkt. Larven von Fröschen und Molchen, die in der freien Natur infolge Nahrungsmangels eine „gewisse, zur Verwandlung nötige Stufe der Grösse und inneren Entwicklung“ nicht erreichen konnten, werden überwintern müssen oder umkommen. Sei aber diese Stufe bereits erreicht, so könne umgekehrt der Hunger im Sinne Barfurth's[2]) in den letzten Stadien des Larvenlebens die Verwandlung wohl beschleunigen. Im allgemeinen jedoch habe die Nahrung mehr Einfluss auf die Grösse der Larven als auf den Zeitpunkt der Metamorphose.

Dass Verletzungen den Verlauf der Amphibienmetamorphose zu verändern imstande sind, betont zuerst Barfurth[2]), der 1887 bei Froschlarven feststellte, dass das Abschneiden des Schwanzes entweder ohne Einfluss auf die Verwandlung ist, oder dass diese verlangsamt wird. — Wolterstorff[2]) erzählt einen nicht uninteressanten Fall aus seinem Aquarium: Zwei Molge-marmorata-Larven verwandelten sich infolge Kälte, verspäteter Eiablage und vielleicht knapper Nahrung nicht im Herbst, wie es die anderen Tiere taten. Das stärkere Tier frass dem schwächeren teilweise Kiemen und Füsse ab. Hierdurch blieb das verletzte Tier in der Grösse zurück und es metamorphosierte im März bei einer Länge von 5 cm; das unverletzte blieb bis zum 25. Juni, wo es 9—10 cm lang war, larval. Dann ging es verloren (wohl Metamorphose

1) J. H. Powers, The causes of acceleration and retardation in the metamorphosis of Amblystoma tigrinum: a preliminary report. The Americ. Naturalist vol. 37. Boston U. S. A. 1903. — J. H. Powers, Morphological variation and its causes in Amblystoma tigrinum. Univ. Stud. Nebras. Linc. vol. 7.

2) W. Wolterstorff, D. Barfurth, l. c.

und Flucht!). Das kleinere, früher metamorphosierte Tier behielt noch mehrere Wochen die helle, goldgelbe Färbung des Abdomens bei — genau so, wie es bei ihm als Larve gewesen war, wogegen die Riesenlarve schon dunkle Bauchfärbung hatte. — Nach Kammerer[1]) erklären Barfurth[1]) und Wolterstorff[1]) die langsamere Verwandlung der verstümmelten Amphibienlarve durch die vom verletzten Gewebe gestellten Ersatzanforderungen, „welche die für Wachstum und Entwicklung zur Verfügung stehenden Materialien von der Erledigung der Metamorphose vorübergehend ablenken". — Diederichsen[2]) berichtet einen Fall, wo von 20 Larven des Feuersalamanders einer der Schwanz halb abgebissen wurde. Dieses verletzte Tier zeigte keine Lust, das Wasser zu verlassen, wogegen alle anderen zur normalen Zeit ans Land gingen. — Nachdem Kammerer schon 1905 in einigen Versuchen feststellen konnte, dass bei Anuren Verletzungen beschleunigend, bei Urodelen hingegen verzögernd auf die Metamorphose wirken, gibt er 1910 für dieses entgegengesetzte Verhalten auch eine Erklärung ab: „Die Urodelen sind von dem Augenblicke an, als sie das Ei verlassen, rein karnivor, bei den Anuren hingegen bringt die Metamorphose zugleich einen Übergang von omnivorer zu karnivorer Ernährung mit sich, ein Wandel, der sich schon geraume Zeit vor der Metamorphose vorbereitet. Wird die Froschlarve verletzt, so trifft aller Wahrscheinlichkeit, selbst wenn die Verletzung sehr viel früher erfolgte, doch der mit der Reparation verbundene Mehrverbrauch mit jenem Übergangsstadium zusammen, es wird aber die Ernährung noch stärker als normal herabgemindert, und dies beschleunigt die Metamorphose. Die Urodelen hingegen erleiden keinen derartigen Wechsel ihrer Ernährungsverhältnisse. Sie können durch vermehrte Nahrungsaufnahme den ihnen erwachsenden Restitutionsanspsrüchen jederzeit gerecht werden, daher unterbleibt der beschleunigende Einfluss auf die Metamorphose."— Im Jahre 1905 berichtete Babák[3]) von seinen Gehirnoperationen an Bufo und Rana. Es war ihm gelungen, bei diesen Tieren Exzisionen am Grosshirn vorzunehmen, wodurch

1) Paul Kammerer, D. Barfurth, W. Wolterstorff, l. c.

2) Jak. Diederichsen, Entwicklungshemmung beim Feuersalamander. Blätter f. Aquarien- u. Terrarienkunde Bd. 2. Magdeburg 1891.

3) Edward Babák, Über die Beziehung des zentralen Nervensystems zu den Gestaltungsvorgängen der Metamorphose des Frosches. Pflüger's Arch. Bd. 109. 1905.

die Metamorphose teilweise eingestellt wurde, indem die Fröschchen „mit schön ausgebildeten Kiemen und mehr oder minder erhaltenem Schwanze wochenlang in bester Gesundheit“ beobachtet werden konnten und wahrscheinlich nur infolge unzureichender Ernährung umkamen. Es war auffallend, dass sie sogar die normal metamorphosierten und gleichfalls nicht gefütterten Kontrollarven eine Zeitlang überlebten. Wenn Babák damals bei den einzelnen operierten Tieren die exstirpierte Gehirngegend auch nicht genau bestimmte, so schien es doch, dass „wahrscheinlich alle Gehirnabschnitte nicht in gleichem Masse mit den morphogenetischen Vorgängen (der Metamorphose) in Beziehung treten; wird das Vorderhirn allein exstirpiert, so verläuft vielleicht die Metamorphose immer normal, während es, je distaler gelegene Gehirnabschnitte beseitigt werden, um so sicherer gelingt, die Metamorphose zu hemmen“. Vor einiger Zeit ist Babák[1]) auf diese Versuche zurückgekommen. Er entwickelte hierbei eine Theorie über die Reize, welche die Metamorphose auslösen, über die weiter unten zu sprechen sein wird. —

Gegenüber all diesen äusseren Faktoren treten die inneren Gründe für die Entstehung geschlechtsreifer Larvenformen numerisch weit zurück: Zu Beginn der Neotenieforschung und noch Jahrzehnte länger sah man fast nur Milieueinflüsse als massgebend an, und nur ganz allmählich — anfangs mehr ahnend als in sicherer Schlussfolgerung, später aber immer gewisser und bewusster — erkannte man, dass neben der Umwelt der Einzelindividuen endogene Kräfte wirksam seien, — neben ihr oder sie gar an Bedeutung überragend.

M. v. Chauvin fiel zunächst auf, dass es unter grossen Larvenpopulationen, die also alle unter den gleichen Existenzbedingungen stehen, immer nur einige wenige Tiere sind, die nicht metamorphosieren, und zum Schlusse ihrer jahrelangen Versuche muss sie resignieren: „Wir kennen die Ursachen nicht, die einzelne Individuen (Axolotln) antreiben, das Wasser zu verlassen und andere Gestalt anzunehmen — — —, wir vermögen nicht zu unterscheiden, ob die Beschaffenheit des Wassers oder ob die umgebende Temperatur die Tiere beeinflusst, oder ob ein innerer Impuls vorwiegend den Trieb zur Metamorphose erweckt.“ — Kollmann glaubt, dass es

1) Edward Bábak, Einige Gedanken über die Beziehung der Metamorphose bei den Amphibien zur inneren Sekretion. Zentralbl. f. Physiol. 1913 Nr. 10.

„unter bestimmten, in dem Organismus der Larven selbst wirkenden Umständen“ zur Neotenie kommt, wobei er aber betont, dass beispielsweise auch ein früher Winter als Teilfaktor in Betracht kommen könne. —

M. v. Chauvin weist aber noch auf ein weiteres ätologisches Moment bei der Entstehung aquatiler Dauerformen hin. Sie spricht davon, dass den exogenen Lebensbedingungen ein endogener, durch Vererbung erworbener mächtiger Trieb entgegenarbeite, der wohl bis zu einem gewissen Grade beeinflusst, aber nie ganz unterdrückt werden könne. — Auch Camerano[1]) glaubt, dass die Neotenie von hereditären Momenten abhängig ist; er fasst sie geradezu als Atavismus auf. Dass eine solche Auffassung mit Recht besteht, betont vor allem Semon[2]) in seinen Beweisen für die Vererbung erworbener Eigenschaften. Dieser stützt seine Ansicht auf die Versuchsergebnisse M. v. Chauvin's, bei denen die Nachkommen der erzwungenen Landform des Amblystoma mexicanum ohne Zwang und unter Verhältnissen, unter denen sie sich sonst niemals verwandelt haben würden, sich wieder zu Landtieren verwandeln. — Einen ähnlichen Standpunkt nimmt Wichand[1]) ein, der die Neotenie für eine wichtige Stütze der Lehre Darwin's, namentlich des Atavismus, des Rückschlags in die Urform, hält. „Dieser Atavismus ist am einfachsten zu erklären durch das biogenetische Grundgesetz Haeckel's[3]). Nach demselben ist die Entwicklung eines Individiums die abgekürzte Wiederholung seiner Stammesgeschichte. Jedes Lebewesen muss also in seiner individuellen Entwicklung durch die Zustände seiner Ahnen gewissermassen hindurchgehen und kann dabei durch eine Hemmung der Weiterbildung ... in älteren Bildungszuständen verharren.“ —

Kammerer[4]) zeigte im Jahre 1909 an Alytes obstetricans, dass partielle Neotenie sich vererbt, weil die ätiologisch wirkenden

1) L. Camerano, Bernhard Wichand, l. c.

2) Richard Semon, Beweise für die Vererbung erworbener Eigenschaften. Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiol. Bd. 4. 1. 1907.

3) E. Haeckel, Natürliche Schöpfungsgeschichte, 7. Aufl. 1880. — E. Haeckel, Generelle Morphologie Bd. 2 S. 191.

4) Paul Kammerer, Experimentelle Veränderung der Fortpflanzungstätigkeit bei Geburtshelferkröte (Alytes obstetricans) und Laubfrosch (Hyla arborea). Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 22. 1906. — Paul Kammerer, Vererbung erzwungener Fortpflanzungsanpassungen. III. Mitteilung. Die Nachkommen der nicht brutpflegenden Alytes obstetricans. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 28. 1909.

äusseren Faktoren noch während der Reifeperiode des Keimplasmas ihren Einfluss ausüben. Es ist in dem Rahmen dieser Abhandlung nicht möglich, diese Frage ausführlich zu erörtern, jedoch sei erwähnt, dass Plate in seinem Referat über Kammerer's „Vererbung erzwungener Fortpflanzungsanpassungen, I und II" auf die Neotenieversuche Kammerer's ausführlich eingeht. Plate[1]) glaubt nicht an eine Vererbung somatogener Merkmale, sondern ist der Ansicht, dass die von Kammerer hervorgerufenen Erscheinungen nur eine Reaktivierung alter, im Keimplasma latenter Charaktere darstellen. — Auch Weismann[2]) hat sich eingehend mit der atavistischen Theorie der Neotenie befasst. Er machte seine Studien ausschliesslich an Siredon pisciformis. Er glaubt, dass es sich bei der Umwandlung nicht um eine phyletische Lebenskraft, dass es sich nicht um Fortschritts-, sondern um Rückschlagsformen handelt, und dass die mexikanischen Axolotln ehemals Amblystomen waren, „dass sie aber durch Veränderungen in ihren Lebensbedingungen wieder auf die frühere Stufe der Perennibranchiaten zurückgesunken sind". Nach Weismann[2]) steht auch die (damals fälschlich angenommene) Sterilität der Amblystomen in keiner Weise im Gegensatz zu seiner Rückschlagstheorie, vielmehr beweisen die eierlegenden Tritonenlarven Julliens[3]), dass auch beim Rückschlag die Fortpflanzungsfähigkeit erhalten bleiben kann. — Die Anschauung Weismann's wurden heftig bekämpft. Vor allem glaubt Wiedersheim[3]) nicht an seine Hypothese, und v. Ebner[3]) entgegnet ihm, dass man, wenn man die Auffassung Weismann's bis in ihre letzten Konsequenzen verfolge, in einen „geschlossenen Ring von Rückschlägen" gerät. Denn die Landform, die sich aus den Eiern der aquatilen Jugendform entwickelt, ist eine Rückschlagsform des Axolotl und umgekehrt aber auch der Axolotl eine Rückschlagsform des Amblystoma. — Auch Hamann[3]) verwirft Weismann's Theorie. Er betont, dass dessen Einwände gegen Haeckel[3]) und

1) L. Plate, Referat über Kammerer, „Vererbung erzwungener Fortpflanzungsanpassungen. I und II". Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiol. Bd. 5 H. 1. 1908.

2) August Weismann, Studien zur Deszendenztheorie. Leipzig 1875. — August Weisman, Über die Umwandlung des mexikanischen Axolotl in ein Amblystoma. Zeitschr. f. wissensch. Zool. Suppl. zu Bd. 25. 1875. — August Weismann, Semon's Mneme und die Vererbung erworbener Eigenschaften. Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiol. Bd. 3 H. 1. 1906.

3) Jullien, Wiedersheim, v. Ebner, Otto Hamann, E. Haeckel, l. c.

Siebold[1]), die unter Anpassung nicht die von Darwin gemeinte „allmähliche, im Laufe von Generationen eintretende Umbildung des Körpers, sondern die Folge einer einmaligen und bei einer Generation plötzlich und direkt wirkenden Abänderungsursache" verstehen, unberechtigt seien, indem er glaubt, dass die Grenze der Umbildungsdauer bzw. der Umbildungszeit nicht so scharf zu ziehen sei.

Die Neotenieforschung war nun gewissermassen auf einem toten Punkt angelangt. Die Ansichten, welche die verschiedenen Autoren bezüglich der Ätiologie hatten, widersprachen sich, und eine Einigung war nicht zu erzielen. Da erschienen vor nunmehr etwa 3 Jahren die Arbeiten des Amerikaners Gudernatsch[2]), die plötzlich auf die ganze Frage ein neues Licht warfen. Es war Gudernatsch gelungen, durch Verfütterung von frischer Kalbsthymus an junge Temporarialarven, diese zu grösserem Wachstum anzuregen, wobei die Metamorphose in allen Fällen wesentlich hinausgeschoben, in manchen Fällen gänzlich verhindert wurde. So entstanden Riesenkaulquappen. In einem Parallelversuch hatte Gudernatsch frische Pferdethyreoidea an gleich junge Temporarialarven verfüttert mit dem Erfolge, dass die Tiere fast sofort, spätestens in einigen Tagen die Verwandlung begannen und in kürzester Zeit vollendeten. Es entstanden winzig kleine Zwergfrösche. — Mit diesen Feststellungen konnte Gudernatsch deutlich den Einfluss beweisen, den die Verfütterung innersekretorischer Organe auf die Metamorphose hat, und es lag der Gedanke nahe, dass normalerweise der Verlauf der Verwandlung reguliert wird durch die Funktion innersekretorischer Drüsen[3]). — Gudernatsch ist aber eigentlich nicht der erste, der das vermutet hat. Kammerer[4]) glaubte schon 1909, die Folgen der

1) C. v. Siebold, Zusatz zu den Mitteilungen über die Verwandlung des Axolotl in Amblystoma. Zeitschr. f. wissensch. Zool. Bd. 27. 1876.

2) J. F. Gudernatsch, Fütterungsversuche an Amphibienlarven. Vorläufige Mitteilung. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 26 Nr. 7. 1912. — J. F. Gudernatsch, Fütterungsversuche an Kaulquappen. Demonstration. Verhandl. d. 26. Vers. d. Anat. Gesellsch. München. 1912. — J. F. Gudernatsch, Feeding experimerts on tadpoles. I. The influence of spezific organs given as food on growth and differentiation. A contribution to the knowledge of organs with internal secretion. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 35. 1912.

3) Anmerkung bei der Korrektur: Die ausgedehnten Untersuchungen von Benno Romeis über den Einfluss von Thyreoidea- und Thymusfütterung auf das Wachstum, die Entwicklung und die Regeneration van Anurenlarvən (Arch. f. Entw.-Mech. Bd. 40 u. 41. 1914/15), welche die Ergebnisse von Gudernatsch nicht unwesentlich erweitern, konnten leider nicht mehr berücksichtigt werden.

4) Paul Kammerer, l. c.

Kastration in gewissem Sinne als partielle Neotenie auffassen zu müssen. „Die Neotenie wird hier hervorgerufen durch das Ausbleiben eines formativen Reizes, der nicht von aussen kommt, sondern sich von innerer Sekretion oder Nerveneinfluss oder beiden herleitet". War es auf diese Weise schon offenbar, dass mehrere innersekretorische Drüsen den Verwandlungsverlauf zu beeinflussen vermögen, so zeigten die Befunde von Amandus Hahn[1], dass das ganze pluriglanduläre endocrine System geradezu einen Regulierungsmechanismus für die Larvenentwicklung darstellt. Hahn hatte Gelegenheit, eine Anzahl Riesenkaulquappen von Rana esculenta zu untersuchen, die zufällig unter den Kulturen Richard Hertwig's entstanden waren. Er fand als einzigen pathologischen Befund eine Vergrösserung der Hypophyse, und er ist geneigt, den Riesenwuchs auf eine funktionelle Änderung dieser Drüse zurückzuführen. — Bald folgen weitere Mitteilungen, welche die Tätigkeit der Blutgefässdrüsen für die Metamorphose immer sicherer bewiesen. Im August 1913 berichtete Babák[2], dass es ihm gelungen sei, Siredon pisciformis dadurch innerhalb ganz kurzer Zeit in ein salamanderähnliches Landtier zu verwandeln, dass er den Larven einige Bissen frischer Rinderthyreoidea zu fressen gab. Über diese Versuche hat Babák's Schüler Laufberger[3] ausführlich berichtet. Das Ergebnis erschien um so auffallender, als derselbe Stamm (Amblystoma mexican.) seit über 10 Jahren im Institut zu Tausenden gezüchtet worden und als eine Verwandlung in die Landform niemals gelungen war. Laufberger folgert aus seinen Versuchen, dass es jedenfalls ein verhältnismässig einfacher Stoff in der Thyreoidea sein müsse, der den Reiz zur Metamorphose abgibt. — Babák greift dann auf seine früheren Versuche aus dem Jahre 1905 zurück (s. o. S. 12) und schliesst aus ihnen, dass es möglicherweise die Hypophyse sein könne, die vermittels eines inneren Sekrets in gewissem Stadium der Entwicklung sich zu betätigen berufen ist. Ein Beweis hierfür konnte ich[4] 1914 liefern, wo es gelungen war, durch Fortbrennen der Hypophyse drei Temporarialarven an der Metamorphose zu ver-

1) Amandus Hahn, Einige Beobachtungen an Riesenlarven von Rana esculenta. Arch. f. mikrosk. Anat. 1912.

2) Edward Babák, l. c.

3) V. Laufberger, zitiert nach Edward Babák (Original tschechisch).

4) L. Adler, Metamorphosestudien an Batrachierlarven. Exstirpation der Hypophyse. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 39 S. 1. 1914.

hindern, bis sie im November bei einer Gesamtlänge von 60—63 mm plötzlich starben.

Nach alledem kann es nicht mehr zweifelhaft sein, dass tatsächlich die Funktion des vieldrüsigen innersekretorischen Systems den Eintritt und den Verlauf der Metamorphose reguliert, dass die Blutdrüsen — in Einzel- oder auch Korrelativwirkung — einen direkten formativen Reiz bei der Verwandlung der Larven abgeben. Bei Störungen im endokrinen Apparat gestaltet sich der Verlauf der Metamorphose pathologisch. Solche Störungen sind die Folge der Hypofunktion, der Hyperfunktion oder der Dysfunktion einer oder mehrerer Drüsen.

Je sicherer diese Anschauung zu sein scheint, desto auffallender und unerklärlicher sind die eingangs wiedergegebenen Beobachtungen von der Wirkung äusserer Lebensbedingungen auf den Metamorphoseverlauf. Wie kommt es, dass zwei so ganz verschiedene Momente — exogene und endogene Kräfte — den Amphibienorganismus in der gleichen Weise zu beeinflussen imstande sind? Funktionsänderungen der Blutgefässdrüsen beruhen nach den ausgedehnten Erfahrungen der menschlichen Pathologie im wesentlichen auf krankhaften, fast stets histologisch wahrnehmbaren Umbildungen, die nur bei der als Kropf bekannten Schilddrüsenstörung mancherseits in eine ursächliche Abhängigkeit von exogenem Einfluss (Kropfwasser) gebracht werden, die aber grösstenteils ganz spontan entstehen. —

In den folgenden Untersuchungen war beabsichtigt, festzustellen, ob und wieweit bei Amphibien eine Abhängigkeit der Funktion und des histologischen Bildes endokriner Organe von äusseren Lebensbedingungen besteht. Es sollte versucht werden, eine Brücke zu schlagen zwischen den bei der Entstehung der Neotenie als wirksam erkannten exogenen und endogenen Einflüssen. Als äusserer Faktor wurde — vor allem wegen der eingangs wiedergegebenen Beobachtung Wichands — die Wirkung der Temperatur in Betracht gezogen und hierbei der heisse Sommer durch hohe Temperatur des Kulturwassers, der frühe und kalte Winter durch niedere Wärmegrade desselben nachgeahmt. Von den endocrinen Organen wurden die Schilddrüsen und die Gonaden studiert: jene, weil sie den markantesten und leichtest erkennbaren histologischen Bau besitzen, diese, weil sie in engster Abhängigkeit von den Thyreoideen stehen und weil die Keimdrüsenverhältnisse überhaupt bei der Neotenie eine grosse Rolle spielen. Das Material der Untersuchungen ist

aber so umfangreich geworden, dass im folgenden nur der Einfluss der Temperatur auf die Schilddrüsen und ihre Funktion dargestellt werden soll. —

In der Literatur findet sich eine grössere Anzahl von experimentellen Arbeiten, welche die Bedeutung der Temperatur für Wachstum und Metamorphose behandeln. Genauere Angaben in Mass und Zahl finden wir beispielsweise bei Higginbotham[1]). Dieser Forscher kultivierte Temporarialaich bei

10, $11^2/_3$, $13^1/_3$ und $15^5/_9$ ° C. und fand, dass sie nach
20, 20, 14 und 9 Tagen ausschlüpften und nach
235, 171, 161 und 73 Tagen die Metamorphose vollendeten.

Lillie und Knowlton[2]) zogen Larven von Rana virescens und fanden folgende Werte:

Temperaturen	Wachstumsrate	Temperaturen	Wachstumsrate
9—10,9 ° C.	4,5	27—28,9 ° C.	40,0
17—18,9 ° C.	9,5	29—30,9 ° C.	47,0
19—20,9 ° C.	19,8	31—32,9 ° C.	40,2
25—26,9 ° C.	31,5	33—34,9 ° C.	43,5

O. Hertwig[3]) beobachtete grösstes normales Wachstum der Temporarialarven bei 25 ° C. Bei dieser Temperatur entwickeln sie sich doppelt so schnell wie bei 16 ° C. Als obere Temperaturgrenze ergab sich ihm bei Rana temporaria 27 ° und bei Rana esc. 33 ° C.

Hunt Morgan[4]) sah junge Rana-palustris-Larven bei 2—2,5 ° C. überhaupt kaum wachsen, und er konnte sie bei dieser Temperatur 1 Monat lang auf ungefähr dem gleichen Entwicklungsstadium halten.

Witschi[5]) stellte in seinen ausgedehnten Versuchen fest, dass Rana temporaria am besten bei 20—21 ° C. gedeiht.

---

1) John Higginbotham, Influence of Physical agents on the development of the Tadpole of the Triton and the Frog. Philosoph. Transac. of the Royal Society. London 1850.

2) Lillie und Knowlton, zitiert nach R. H. Morgan. Experimentelle Zoologie. Leipzig 1909.

3) O. Hertwig, Über den Einfluss verschiedener Temperaturen auf die Entwicklung der Froscheier. Sitzung d. Berliner Akad. 1896. — O. Hertwig, Über den Einfluss der Temperatur auf die Entwicklung von Rana fusca und Rana esculenta. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 51. 1898.

4) Hunt Morgan, l. c.

5) Emil Witschi, Über Geschlechtsbestimmungen an Fröschen. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 86. 1914.

Sehr sorgfältige Unternehmungen liegen ferner vor von Chambers[1]). Dieser Forscher kontrollierte neben dem Entwicklungsgrad der Tiere jedesmal die Zellgrösse der Individuen, und er fand, dass die Unterschiede, die durch Differenzen in der Temperatur hervorgerufen werden, sich auch auf die Zellgrösse und vermöge dieser auf die Grösse des Tieres beziehen. Temporarien, die er bei 25° C. aufgezogen hatten, zeigten in der ersten Hälfte des Juni unmittelbar nach der Metamorphose eine mittlere Körpergrösse von 11 mm Länge und 6,5 mm Breite, wogegen die bei 10° C. kultivierten Tiere am 10.—20. August unmittelbar nach der Metamorphose im Mittel 15 mm in der Länge und 8 mm in der Breite massen. Wie Querschnitte durch Rectum und Epidermis ergaben, war die bedeutendere Grösse der Tiere aus der 10°-Kultur auf die bedeutendere Grösse der Zellen zurückzuführen.

Trotz dieser zahlreichen Untersuchungen waren für meine Hauptstudie — anfangs Einwirkung hoher, später eine solche niederer Temperaturen — in zweierlei Richtung Nebenversuche anzustellen: es galt, auch Kulturen von extrem hohen Temperaturen ohne darauf folgende Abkühlung sowie solche von niederen und später hohen Wärmegraden zu ziehen. Weiterhin schien es auch von Interesse zu sein, bei diesen Versuchen sich nicht auf eine Rasse zu beschränken, sondern sie in der Weise auszudehnen, dass möglichst differierende Lokalrassen berücksichtigt wurden.

II. Material.

In den Untersuchungen war eine ausserordentlich grosse Menge von Versuchstieren erforderlich. Einmal war die Zahl der Einzelversuche sehr gross, weiterhin aber schien es von vornherein, dass eventuelle Schlüsse nur zuverlässig sein könnten, wenn die Resultate an einem grossen Material gewonnen wurden. Hinzu kam noch, dass bei den Tieren, die Temperaturextremen ausgesetzt werden sollten, mit einer hohem Mortalität zu rechnen war. — Da die Larven — es wurde zu den Versuchen nur Rana temporaria benutzt — in den einzelnen Kulturen von gleicher Herkunft und bei Beginn des Versuches von gleicher Grösse sein mussten, war es

5) R. Chambers, Einfluss der Eigrösse und der Temperatur auf das Wachstum und die Grösse des Frosches und dessen Zellen. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 72. 1908.

natürlich, dass die Tiere ab ovo gezogen wurden. Es wurden in den Monaten Februar, März und Mai 1913 für mich an verschiedenen, sogleich zu erwähnenden Orten kopulierende Temporarien gefangen und ins Institut geschafft. Am einfachsten war das bei den vier Copulae, die aus der Nähe des Spandauer Stadtforstes, unweit der Havel, stammten. Von diesen Tieren erhielt ich am 18., 21. bzw. 23. März grosse Laichmengen, während die Copula des vierten Paares sich löste und die Eiablage unterblieb. Die aus den Eiern der drei Pärchen gebildeten (Stamm-) Kulturen werden im folgenden mit A_1, A_2 und A_3 bezeichnet. Es handelt sich also bei den Kulturen A um Tiere eines mittleren Klimas.

Einen Gegensatz zu diesen Kulturen bildeten jene, die ich von Grasfröschen zog, die von der Ostküste der Adria stammten und deren Beschaffung mit weit grösseren Schwierigkeiten verbunden war. Am 22. Februar erhielt ich aus Pirano auf dem Wege über Triest fünf Copulae, welche die etwa 22stündige Eisenbahnfahrt gut überstanden hatten. Aber nur bei zwei Pärchen war die Copula erhalten. Von diesen beiden bekam ich am 24. bzw. 25. Februar ausreichende Mengen Laich. Vor allem waren bei einem der beiden Pärchen die Eimengen ausserordentlich gross. Von den drei übrigen Weibchen wurde kein Laich abgelegt. Die aus den Eiern der beiden Pärchen gebildeten (Stamm-) Kulturen werden im folgenden mit D_1 (geringere Laichmenge) und D_2 (grössere Laichmenge) bezeichnet. Bei den Kulturen D handelt es sich also um Tiere eines wärmeren Klimas. —

Noch schwieriger gestaltete sich die Beschaffung von Froschpärchen aus einem kälteren Klima. Nach vielen vergeblichen Versuchen erhielt ich endlich am 11. Mai aus den Stubaier Alpen ein Pärchen in Copula. Bei zwei gleichzeitig eintreffenden Pärchen war die Copula gelöst. Die Tiere waren sämtlich hoch oben im Schlickertal (nach Angabe meines Fängers Hintermeier in etwa 1300 m Höhe) gefangen worden. Von jenem einen Pärchen bekam ich am 15. Mai grosse Mengen Laichs. Die aus diesem Laich stammende Kultur ist im folgenden mit C bezeichnet. Bei dieser handelt es sich also um Tiere eines kälteren Klima, wobei noch besonders zu berücksichtigen ist, dass nach Angabe des Fängers, der in jener Gegend sehr gut orientiert zu sein scheint, die Frösche einige Zeit nach der Eiablage sich in weit höher gelegene Alpengebiete begeben. Vor allem betont er ein Hinaufwandern auf die

hochgelegene Kaserstatt-Alpe. — Bemerkenswert ist, dass diese Alpenfrösche sich auch äusserlich von den deutschen und den Adriatieren unterscheiden. Die Flanken sind gelblichrot mit ziemlich schnellem Übergang in ein Grau am Rücken und ein etwas grelleres Rot auf Brust und Abdomen.

III. Methodik und Aufzucht der Tiere.

Von ausschlaggebender Bedeutung für das Gelingen der Versuche ist die Kultivierung der Larven. Ich möchte daher die Anlage der Kulturen ausführlich schildern: Einige Zeit nach der Eiablage werden die Eier in kleine geflochtene, also wasserdurchlässige Holzkörbchen gebracht, die folgendermassen hergestellt werden. Sie sind etwa 25 cm lang, 15 cm breit und 15 cm hoch. Sie werden zunächst gründlich stundenlang ausgekocht und dann tagelang in fliessendem Wasser gewässert. Dann werden sie im Innern mit ebenfalls ausgekochtem und gewässertem kräftigen Leinen bespannt. Diese Körbchen stehen auf Steinen zu mehreren in einer entsprechend grossen Zinkwanne, die mit Ausflussöffnung versehen, vom Boden her erwärmt werden kann. In die einzelnen Körbchen fliesst von oben her aus einem durchlochten Schleifenrohr Wasser, dass durch Heberwirkung die atmosphärische Luft mitreisst. Durch Regulierung dieser Wasserzufuhr gelingt es, zunächst die Temperatur einigermassen auf die gewünschte Höhe zu bringen. Aber hierbei kommen immer Temperaturschwankungen von einigen Graden vor, da der Druck in der Wasserleitung zu den verschiedenen Tageszeiten verschieden ist. Erzielen lässt sich eine gleichmässige Temperatur nur durch eine automatische Regulation, durch welche die Heizflamme sich sofort von selbst ändert, wenn die Wärmegrade steigen oder abnehmen. Nach ausserordentlich häufigen Beobachtungen während vieler Monate hoffe ich, dass die Temperatur eine konstante war, sicher aber glaube ich zu sein, dass die Schwankungen sich nicht über 1 Grad hinaus bewegten. Schwierigkeiten entstehen nur dann, wenn, wie das bei einer Anzahl von Versuchen notwendig war, die Temperatur der Kultur nach einiger Zeit herab- oder heraufgesetzt werden sollte. Die Temperaturerniedrigung geschah innerhalb von 1—2 Tagen. In diesen Tagen muss man natürlich doppelt gut aufpassen, und häufig habe ich dann als zweite Dauertemperatur eine solche genommen, auf die der Regulator sich zufällig einstellte. Doch betrugen hier die Differenzen gegenüber der von mir eigentlich

beabsichtigten Temperatur nie mehr als 2 Grade. Zu den Versuchszeiten, wo die Temperaturerniedrigung eine starke war, war das fliessende Wasser manchmal nicht genügend kalt — vor allem im Juni. Dann wurde eisgekühltes Wasser zum Zufliessen benutzt, aber die Schwankungen waren dann auch ein wenig grösser, weil die automatische Regulation nach Ausschaltung des Brenners fortfiel.

In der Zeit, wo die Lungenatmung beginnt, genügt es anfangs, durch Schrägstellen der Körbchen in der Zinkwanne einen Teil des Körbchenbodens vom Wasser zu befreien. Damit hierbei die im Körbchen befindliche Wassermenge unverändert bleibt — denn nur dann bleibt auch die Temperatur unverändert —, muss man die Seite des Körbchens, welche der gehobenen gegenüberliegt, entsprechend senken, was sehr leicht dadurch gelingt, dass man die Steine, die an dieser Seite unter dem Körbchen stehen, ganz oder teilweise entfernt. Ist die Metamorphose vollendet, so setzt man in die Körbchen entsprechend kleinere Glaswannen, die, teilweise von dem warmen Wasser umspült, den jungen Fröschen fast dieselbe Wärme bieten, bei der sie als Larven gelebt haben. — Bei der anfänglichen Verteilung der Larven auf die einzelnen Behälter ist sorgsam darauf zu achten, dass sie so erfolgt, dass einer gleich grossen Anzahl Larven auch ein gleich grosser Raum zur Verfügung steht.

Bei der Besprechung der Temperaturen entsteht nun auch sofort eine Frage, die von hoher Bedeutung ist. Denn in demselben Masse, wie die Temperatur zunimmt, nimmt der Sauerstoffgehalt des Wassers ab, und es ist zu überlegen, ob und inwieweit der Sauerstoffgehalt des Wassers überhaupt bei den Versuchen zu vernachlässigen ist. Die Sachlage ist hier folgende: Infolge der getroffenen Versuchsanordnung werden jedes Mal (schätzungsweise alle 4—5 Sekunden) 2—3 ccm atmosphärischer Luft durch das Wasser mitgerissen. Man kann nun mittels des Winkler-schen[1]) Titrationsverfahrens den Sauerstoffgehalt des Wassers leicht berechnen. Wie nun wiederholte Messungen ergeben haben, gelingt es mittels der angewandten Durchlüftung nicht, den Sauerstoffgehalt im Wasser auf der gleichen Höhe zu halten, wenn seine Temperatur um 10°—15° steigt, obgleich das Sauerstoffdefizit

1) L. W. Winkler, Die Bestimmung des im Wasser gelösten Sauerstoffes. Ber. d. chem. Gesellsch. Bd. 21, 2844. 1888, und Bd. 22, 1764. 1889.

recht gross ist. Jedoch gelingt mit der Durchlüftung eine Aufbesserung des O-Gehaltes, so dass die Differenzen gegenüber der Norm verkleinert sind.

Folgende kleine Tabelle gibt eine Übersicht über die abgerundeten Resultate verschiedener Messungen:

Tabelle I.

Wassertemperatur ° C.	Sauerstoffgehalt des Wassers in Milligramm pro Liter	
	mit Luftdurchströmung	ohne Luftdurchströmung
12	8,87	8,59
15	8,63	—
18	8,29	7,21
20	7,91	6,88
25	7,84	5,92
28	7,37	5,37
30	7,12	4,91
32	6,81	4,42

Es zeigt sich, dass durchlüftetes Wasser bei einer Erwärmung von 18° C. auf 30° C. 1,17 mg Sauerstoff pro Liter verliert gegenüber 2,30 mg des nichtdurchlüfteten Wassers.

Ausserordentlich bedeutungsvoll für das gute Gedeihen der Kulturen ist ferner die Ernährungsweise der Larven und der jungen Frösche: In der ersten Zeit lässt man die jungen Kaulquappen die Gallerthüllen der Eier verzehren. Hiernach genügt es, bis zu einer gewissen Grösse nur fein zerhackte Blätter von Lactuca sativa zu verfüttern. Recht bald aber muss man dann beginnen, neben den Vegetabilien gehacktes und gekochtes Muschelfleich (Flussmuschel) zu reichen. Nach der Metamorphose werden die jungen Fröschchen mit Pferdefleisch gestopft.

Die Fäces der Larven werden in so grosser Menge ins Wasser entleert, dass man sie unbedingt zweimal täglich entfernen muss. Das gelingt leicht, indem man sie einfach von dem Boden der Gefässe ansaugt. Jedoch darf man mit den Fäces nicht allzuschnell grosse Wassermengen aus den einzelnen Körbchen saugen, da sich die Temperaturverhältnisse sonst leicht ändern. — Die regelmässige sorgfältige Entfernung der Fäces ist für das Gedeihen der Tiere überaus wichtig.

Gelingt es so bei einiger Übung nicht allzuschwer, die Kulturen gleichmässig aufzuziehen, so ist die Ablesung der Versuchsergebnisse

ausserordentlich leicht: an bestimmten Tagen — je nach den Kulturen häufiger oder seltener — wählt man etwa sechs bis acht beliebige Larven aus und fixiert sie. Nach der Fixierung und Härtung kann man dann die Grössenverhältnisse genau feststellen.

Die gewonnenen Masse sind im folgenden unter Anlehnung an die Bezeichnungsweise von Kuschakewitsch[1]) und Witschi[2]) in der Weise notiert, dass die Gesamtlänge der Larven von der Schnauzenspitze bis zum Schwanzende im Zähler, die Körperlänge d. h. die Entfernung der Schnauzenspitze von der Analöffnung im Nenner steht. Nach Beginn der Extremitätenentwicklung wird die Entfernung der senkrecht zur Sagittallinie des Körpers ausgestreckten hinteren Extremitäten zwischen ihren distalen Enden in Klammern gesetzt. Ein St. in Klammern bedeutet, dass die hinteren Extremitäten als kleinste Stummel eben sichtbar sind. In römischen Zahlen folgt dann das Alter der Tiere in Tagen seit der Befruchtung, wobei der Tag der Eiablage als Befruchtungstermin gerechnet wurde. So bedeutet beispielsweise 29/11 (7); L, dass bei einer Gesamtlänge der Larve von 29 mm der Körper 11 mm misst, dass die Spannweite der hinteren Extremitäten 7 mm beträgt, und dass endlich die Larve 50 Tage alt ist (seit der Befruchtung).

Über die Anfertigung der histologischen Präparate ist nur weniges zu sagen. Den Larven oder Fröschen wurde vor der Fixierung das Abdomen durch einen Schnitt in der Medianlinie sowie zwei diesem aufgesetzte Seitenschnitte breit eröffnet und (bei den Larven) der hervorquellende Darm entfernt. Der Medianschnitt selbst wird noch eine Strecke nach vorn fortgesetzt, jedoch muss man sich hüten, zu weit nach vorn zu geraten, da sonst die Gegend der Schilddrüsen leicht verletzt wird. Man vermeidet eine solche Verletzung dadurch, dass man stets 2 mm hinter einer durch die beiden hinteren Augenpole gehenden Transversalebene bleibt.—

Waren die Tiere so vorbereitet, so wurden sie in toto in Formalin (6—8 %), Müller-Formol, Zenker (warm) oder in dem Zenkerschen Gemisch nach Helly-Maximow fixiert und in ganz allmählich steigendem Alkohol gehärtet. Nunmehr wurden die Keim-

1) Sergius Kuschakewitsch, Die Entwicklungsgeschichte der Keimdrüsen von Rana esculenta. Festschrift für Richard Hertwig Bd. 2. Jena 1910.

2) Emil Witschi, Experimentelle Untersuchungnn über die Entwicklungsgeschichte der Keimdrüsen von Rana temporaria. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 85. 1914.

drüsenanlagen mittels Zeichenapparates gezeichnet und dann vorsichtig mitsamt den Nieren von der Unterlage gelöst. Darauf wurden die Tiere in Paraffin eingebettet und geschnitten. Bei diesen Schnitten wurde hauptsächlich die Stelle der Schilddrüsen berücksichtigt. Es ist am vorteilhaftesten, diese Gegend in Serien zu 10 μ zu schneiden. Nur bei einer kleineren Anzahl von Tieren wurden zur Erkennung von Zellstrukturen Serien zu 5 μ und noch dünnere Einzelschnitte angewandt. Es hat sich gezeigt, dass die schönsten Schilddrüsenpräparate bei einer Fixierung mit Formalin entstehen. Jedoch konnte dieses aus dem Grunde nicht immer angewendet werden, weil sich zur Fixierung der Keimdrüsen viel besser Müller-Formol oder Zenker eignet. Zur Färbung der Schilddrüsengegend wurde ausschliesslich Hämatoxylin-Eosin verwandt. — — —

Anfangs geriet ich beim Durchmustern der Schilddrüsen in arge Verlegenheit, da ich immer wieder neuen Formen begegnete, deren Entstehung ich mir nicht denken konnte. Doch je mehr Präparate ich ansah, deste häufiger fanden sich Übergangsformen, so dass ich schliesslich die fortlaufenden Schilddrüsen-Veränderungen in den einzelnen Kulturen fast immer stufenweise verfolgen konnte. Auch an Übergangsformen zwischen den verschiedenen Kulturen fehlt es manchmal nicht, wenngleich die auf diese Weise angedeuteten Beziehungen bei weitem nicht so genau zu verfolgen sind, wie es wünschenswert gewesen wäre. Ist es so möglich, den Entstehungsmodus der Schilddrüsenveränderungen innerhalb der einzelnen Kulturen ziemlich genau zu erkennen — die von Leitz-Berlin angefertigten Mikrophotographien stellen teilweise die Entwicklungsphasen dar —, so bestehen bezüglich der Brücken, welche die verschiedenen Kulturen zu verbinden scheinen, noch eine Reihe Unklarheiten. Wenn ich aber dennoch schon heute über die bisher gewonnenen Resultate berichte, so geschieht dies aus der Erwägung heraus, dass es vielleicht niemals möglich sein wird, alle möglichen Formen zu beschreiben, und vor allem aber deshalb, weil ich nunmehr, nachdem ich mich zwei Jahre mit der Frage befasst, vorerst keine Gelegenheit habe, mich weiter mit ihr zu beschäftigen.

Ausser den Versuchsreihen, von denen im folgenden berichtet wird, war noch eine weitere Anzahl angesetzt und bis zu verschiedenen Stadien durchgeführt. Teils aus technischen Mängeln, häufiger aber infolge ungeeigneter Temperaturen gestaltete sich die Ent-

wicklung so ungünstig und waren auch die Resultate so unbefriedigend, dass auf sie nicht eingegangen werden kann. Meistens stellten sie einzelne Übergangsformen zwischen den unten zu schildernden Reihen dar, nicht selten aber fielen sie völlig aus dem Rahmen dieser heraus.

Infolge der grossen Zahl und der Verschiedenartigkeit der Versuchsanordnungen ist es nicht leicht, die Wiedergabe so zu gestalten, dass sie übersichtlich bleibt. Aus diesem Grunde dürfte es angebracht erscheinen, zunächst in einer kurzen Zusammenfassung die einzelnen Versuchsreihen mit ihren hauptsächlichsten Resultaten vorauszuschicken. Hierdurch wird dann die hernach folgende ausführliche Wiedergabe leichter fasslich.

IV. Zusammenfassende Übersicht der Versuchsanordnungen.

1. Hitzeversuche.

(Die Larven wurden dauernd bei hoher Temperatur aufgezogen.)

Erste Versuchsreihe: Larven und Frösche der Kultur C. Die Aufzucht fand statt bei 28° C. Die Entwicklung und vor allem die Metamorphose ist gegen die Norm verlangsamt. Gleichwohl entstehen aus der ganzen Kultur wohlgebaute Fröschchen, die aber unmittelbar nach der Metamorphose ein weniger grösser sind und kürzere Beine haben, als es normal ist. Die Schilddrüsen sind morphologisch verändert. Sie werden von vornherein verkleinert angelegt und erfahren allmählich eine — allerdings nicht stets sehr ausgeprägte — weitere Rückbildung, so dass schliesslich bei ausmetamorphosierten Fröschchen winzige Thyreoideen vorhanden sind.

Zweite Versuchsreihe (Parallelkultur zu erster Versuchsreihe): Larven und Frösche der Kultur A_1. Aufzucht ebenfalls bei 28° C. Wachstum und Metamorphose gegenüber den Kontrollen nicht so stark verlangsamt wie in der ersten Versuchsreihe. Die Fröschchen haben nach der Verwandlung normale Grösse. Die Schilddrüsen zeigen die Veränderungen der ersten Versuchsreihe, jedoch weniger ausgeprägt.

Dritte Versuchsreihe: Larven und Frösche der Kultur D_1. Aufzucht bei 31,5° C. Wachstum und Metamorphose gegen die Norm verlangsamt. Wieder bleibt (wie bei der ersten Versuchsreihe) die Verwandlung mehr zurück als das Körperwachstum,

so dass die jung metamorphosierten Fröschchen gegenüber den Kontrollen zu gross sind. — Die verkleinert angelegten Schilddrüsen werden weiterhin noch kleiner, indem die Follikelzahl sich nicht vermehrt oder sogar abnimmt und die einzelnen Drüsenbläschen nicht die Grösse erreichen, die wir normalerweise zu sehen gewöhnt sind. Neben Kolloidveränderungen sind auffallend vor allem die durch sie bedingten Fältelungen der Drüsenwandungen.

2. Kälte-Hitzeversuche.

(Die Larven wurden anfangs bei niedrigen, dann bei hohen Temperaturen aufgezogen.)

Vierte und fünfte Versuchsreihe: Larven und Frösche der Kulturen D_2 und C. Die Larven wurden bis zu einer Länge von 22 mm bei 8°—10° C. gezogen. Dann wurde die Temperatur dauernd auf 31,5° bzw. 30,5° C. gehalten. In beiden Kulturen ist die Entwicklung gegenüber den Kontrollen verlangsamt, die Metamorphose beschleunigt, d. h. die Verwandlung tritt schon bei einer geringeren Gesamtlänge der Larven ein. So entstehen frischmetamorphosierte Fröschchen, die kleiner sind, als es den Normaltieren entspricht. Die Metamorphosebeschleunigung ist bei der Kultur C ausgesprochener als bei der Kultur D_2. — Die Schilddrüsenveränderungen entsprechen sich in beiden Kulturen: es kommt zu einer Atrophie, die in den extremen Fällen eine völlige Vernichtung bedeutet.

3. Hitze-Kälteversuche.

(Die Larven wurden anfangs bei niedrigen, dann bei hohen Temperaturen aufgezogen.)

Sechste Versuchsreihe: Larven und Frösche der Kultur D_2. Die Tiere wurden bis zu einer Länge von 22 mm bei 31,5° und dann bei 10° C. aufgezogen. Die Entwicklung der Larven ist sowohl anfangs (unter Einwirkung der Temperatur von 31,5° C.) als auch später (unter Einwirkung der Temperatur von 10° C.) verlangsamt. Die Metamorphose ist hinausgeschoben, und die frischmetamorphosierten Fröschchen sind grösser als normal. — Die Schilddrüsen sind hochgradig verändert. Am auffallendsten ist das Höherwerden der Drüsenepithelien. Die Einzelfollikel werden durch Wucherungsvorgänge allmählich immer unregelmässiger. Durch Einreissen der Wände benachbarter Follikel entstehen stark vergrösserte Lumina. Auch die Drüsen als Ganzes sind vergrössert. —

Siebente Versuchsreihe: Larven und Frösche der Kultur A_3. Die Larven wurden bis zu einer Länge von 22 mm bei 30°, dann bei 8°—10° C. aufgezogen. Unter Einwirkung der hohen

Temperatur sowohl wie auch besonders unter dem Einfluss der niedrigen Wärmegrade ist das Wachstum herabgesetzt gegenüber den Kontrolltieren. Die Metamorphose ist verlangsamt. Die jungmetamorphosierten Fröschchen sind grösser als normal. — Die Schilddrüsen zeigen einen hochgradigen Umbau. Die Epithelien werden hoch. Es kommt unter dem Einfluss der Kälte zu einer bedeutenden Neubildung der sekretfähigen Elemente: neben intrafollikulären papillären Epithelwucherungen setzen auch Neubildungsprozesse junger Follikel zwischen älteren Einzeldrüsen ein. Kolloidveränderungen. Manchmal Auftreten von Konfluenzprozessen. —

Achte Versuchsreihe: Larven und Frösche der Kultur A_2. Die Larven wurden bis zu einer Länge von 22 mm bei 31,5° C. aufgezogen. Dann wurde die Temperatur auf 8°—10° C. erniedrigt. Ähnlich wie in der siebenten Versuchsreihe sind das Wachstum sowohl wie die Metamorphose verlangsamt. Die Abweichungen von der Norm sind aber noch deutlicher als bei der Kultur A_3. Die frischmetamorphosierten Fröschchen sind grösser als die jungen Kontrollfröschchen. —

Die Thyreoideaveränderungen entsprechen denen der siebenten Versuchsreihe.

Neunte Versuchsreihe. Larven und Frösche der Kultur C. Die Larven wurden bis zu einer Länge von 12 mm bei 18° C., dann bis zu einer Länge von 22 mm bei 31—32° C. und endlich bei 8—10° C. aufgezogen. Bezüglich des Verlaufs von Wachstum und Metamorphose kann man zwei Gruppen bei den Tieren unterscheiden: in der ersten sind beide hochgradig verzögert. Die frischmetamorphosierten Tiere sind grösser als die jungen Kontrollfröschchen. Die Thyreoideen dieser Tiere entsprechen im wesentlichen denen der Kultur A_3 (siebente Versuchsreihe). — — In der zweiten Gruppe ist das Wachstum gleichfalls hochgradig verlangsamt. Aber die Metamorphose bleibt aus. Es entstehen neotenische Larvenformen. — Die Thyreoideen dieser Larvengruppe zeigen hochzylindrische Follikelepithelien, Kolloidverflüssigung und vor allem interfollikuläre Neubildung von Drüsenepithelien, während intrafollikuläre Epithelwucherungen meist nur angedeutet sind.

Bevor nun im folgenden die Entwicklung der Larven und Frösche im einzelnen wiedergegeben und die Entstehung der verschiedenen Stadien der Schilddrüsenveränderungen geschildert werden, erscheint

es angebracht, zunächst einmal ein Bild von dem Verhalten normaler Thyreoideen zu entwerfen, da bei Vergleichen von pathologischen Organen mit ihnen immer wieder auf sie zurückgegriffen werden muss.

Wenn sich im Prinzip auch die Schilddrüsen aller in unseren Kulturen vorkommenden Normaltiere naturgemäss vollkommen entsprechen, so haben sich doch manchmal Abweichungen voneinander ergeben, die an dieser Stelle nicht übergangen werden dürfen. Diese Abweichungen betreffen zunächst die Grösse der ganzen Organe. Dann aber scheinen vor allem Unterschiede in der Grösse der einzelnen Lumina eine Rolle zu spielen. Differenzen bezüglich der Höhe der Drüsenepithelien, auf die wir weiter unten einzugehen haben, sind offenbar keine Rasseneigentümlichkeiten, sondern eine Folge des augenblicklichen Funktionszustandes des Organs zu der Zeit, wo der Tod eintrat. —

Wenn wir zunächst die Entwicklung der normalen Schilddrüsen von bei 18° C. gezogenen Tieren aller Kulturen verfolgen, so bekommen wir die auf S. 30 folgende Übersicht über die sagittale Längenausdehnung.

Das Resultat dieser Messungen ergibt im wesentlichen, dass die sagittale Längenausdehnung der verschiedenen Kulturen keineswegs gleich ist. Es ist zwar sicher, dass diese Masse nicht stets parallel gehen dem Organvolumen, indem manches Mal eine Schilddrüse sich in die Breitseite stärker ausdehnt. Das sind aber offenbar nur Ausnahmen. Im allgemeinen gibt die Längenausdehnung ein deutliches Bild von der Organgrösse. Das zeigt sich vor allem auch dann, wenn wir die Masse der sagittalen Länge mit den Werten von Anzahl und Durchmesser der Follikel vergleichen (vgl. Tab. III, S. 32). Ausserordentlich häufig ist dieses Mass bei den beiderseitigen Thyreoiden absolut gleich, indem auf gleichviel Schnitten die Thyreoidea getroffen ist, ja, der Beginn und das Ende der Drüse liegen auf beiden Seiten in gleicher Höhe — vorausgesetzt, dass es sich um genaue Frontalschnitte handelt. — Nehmen wir also die sagittale Längenausdehnung als Mass, so finden wir, dass in den Kulturen A_1, A_2 und A_3 die Thyreoiden sich in der Grösse sehr ähnlich sind. Nur bei grösseren jungen Fröschchen scheinen etwas stärkere Differenzen aufzutreten. Leider besitze ich keine Larven in der Grösse von 12—17 mm. Ich habe es damals verabsäumt, jene jungen Stadien zu konservieren, was um so bedauerlicher ist, als ich so über die früheste Entwicklung nichts aussagen kann. —

Tabelle II.

Nummer	Gesamtlänge der Larven[1])	Sagittale Ausdehnung der Schilddrüsen in Millimetern bei den Normalkulturen.																							
		Kultur A_1				Kultur A_2				Kultur A_3				Kultur C				Kultur D_1				Kultur D_2			
		Tier 1		Tier 2		Tier 1		Tier 2		Tier 1		Tier 2		Tier 1		Tier 2		Tier 1		Tier 2		Tier 1		Tier 2	
	mm	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.
1.	18-19	0,06	0,07	0,08	0,08	0,07	0,08	0,09	0,09	0,07	0,07	0,08	0,08	0,08	0,08	0,09	0,08	0,06	0,07	0,08	0,07	0,06	0,06	0,06	0,07
2.	20-21	0,09	0,09	0,08	0,07	0,09	0,10	0,08	0,09	0,08	0,09	0,09	0,08	0,10	0,10	0,11	0,11	0,09	0,09	0,09	0,08	0,07	0,07	0,06	0,09
3.	22-23	0,09	0,10	—	0,10	0,11	0,10	0,11	0,12	0,10	0,09	0,10	—	0,10	0,11	0,12	0,14	0,08	0,09	0,08	0,07	0,09	—	0,10	0,09
4.	25-26	0,12	0,11	0,11	0,10	—	0,12	0,09	0,11	0,11	0,10	0,11	0,13	0,14	0,12	0,15	—	0,09	0,11	0,10	0,09	0,09	0,10	0,09	0,09
5.	27-28	0,17	0,14	0,15	0,18	0,17	0,18	0,17	0,19	0,17	0,15	—	0,17	0,20	0,22	0,20	0,19	0,15	0,12	—	0,14	0,13	0,12	0,09	0,13
6.	30-31	0,22	0,25	0,27	0,22	0,19	0,20	0,18	0,23	0,22	0,24	0,23	0,25	0,30	0,28	0,35	0,34	0,20	0,18	0,19	0,22	—	0,16	0,18	0,20
7.	33-34	0,30	0,33	0,32	0,30	0,34	—	0,35	0,32	0,34	0,33	0,30	0,29	0,38	0,40	—	0,41	—	0,22	0,26	0,28	0,30	0,32	0,31	0,30
8.	36-37	0,38	—	0,36	0,33	0,37	0,38	0,36	0,37	0,38	0,37	0,33	0,31	0,40	0,43	—	0,45	0,30	0,31	0,32	0,31	0,35	0,37	0,33	0,38
9.	40-41	0,41	0,40	0,36	0,39	0,38	0,44	0,42	0,41	0,41	0,42	0,39	0,44	0,44	0,46	0,44	0,42	0,35	0,36	0,32	0,38	0,36	0,41	0,42	0,40
10.	35-37	0,40	—	0,42	—	—	—	—	—	0,42	—	—	—	0,46	0,48	0,42	0,47	0,36	0,34	0,33	0,34	0,33	0,40	—	0,41
11.	20-23	0,40	—	0,41	—	0,43	0,45	0,44	0,39	0,43	0,40	—	0,41	—	0,49	0,50	0,48	0,38	0,36	0,40	0,41	0,42	0,37	0,39	—
12.	12	0,42	0,40	0,43	0,44	0,39	0,40	—	0,41	0,44	0,45	0,47	0,41	0,47	0,51	0,53	0,49	—	0,41	0,40	0,39	—	0,38	0,41	—
13.	13	0,44	0,41	0,39	0,43	0,42	0,41	0,46	0,42	0,44	0,39	0,40	0,46	0,50	0,52	0,51	0,49	0,42	0,44	0,38	0,37	0,40	0,39	0,42	0,43
14.	14	0,47	0,46	0,50	0,45	0,49	0,44	0,39	0,41	0,46	0,44	0,47	0,42	—	0,53	0,48	0,51	0,44	—	0,39	0,39	0,42	0,39	0,43	0,41
15.	15	0,44	0,46	0,51	0,48	0,44	0,50	0,49	0,42	0,50	0,47	0,48	0,46	0,51	0,48	0,49	0,53	0,44	0,47	0,41	0,42	0,39	0,45	0,44	0,41

1) Bei Nr. 1—9 handelt es sich um Larven, bei Nr. 10 und 11 um Tiere auf dem Wege der Metamorphose, bei Nr. 12—15 um metamorphosierte Fröschchen.

Auch die Tiere der Kultur C, sowie die der Kulturen D entsprechen sich untereinander jedesmal ziemlich genau. Die gegenseitigen Differenzen in den letzten beobachteten Stadien sind hier nicht einmal so gross wie in den Kulturen A. —

So vollkommen sich somit die Kulturen A, C und D unter sich entsprechen, so wenig ähnlich sind sie gegenseitig. Von den frühesten beobachteten Stadien an kann man deutlich beobachten, dass die Tiere der Kultur C viel grössere Schilddrüsen besitzen als die der Kulturen A, und dass weiterhin die Kulturen D die Kulturen A an Grösse der Thyreoideen keinesfalls erreichen. Entsprechend der Organgrösse werden diese Unterschiede im Laufe der Entwicklung immer grösser, um kurz nach vollendeter Metamorphose ihre grösste Stufe zu erreichen. Ist diese erreicht, so tritt ein geringgradiger, aber — solange die Stadien beobachtet wurden — nie ein vollkommener Ausgleich ein. —

Es ist wohl kein Zufall, dass diesen Grössenunterschieden der ganzen Organe auch bis zu einem gewissen Grade histologische Differenzen parallel zu gehen scheinen. Die Gewebsunterschiede, welche die Weite und Anzahl der Follikel betreffen, sind aber keine so konstanten, wie wir es soeben bei dem verschiedenen Verhalten der Organgrösse sahen. Um so schwieriger wird es sein, ein Urteil zu gewinnen, und es ist wohl nur möglich, ein sicheres Resultat zu bekommen, wenn aus einer möglichst grossen Zahl von Präparaten der Durchschnittsdurchmesser und die Zahl der Bläschen berechnet wird.

Wenn wir zunächst die Schilddrüsen der Kulturen A_1, A_2 und A_3 betrachten, so finden wir hier manchmal etwas verschiedenartige Bilder. Derartige differierende Organe bilden aber offenbar nur eine Ausnahme. Im allgemeinen verhalten sich die Lumina so, wie wir es auf Tafel V Fig. 22 (Larve der Kultur A_3) besonders deutlich sehen, und dieses Bild mag daher als der Typus der Kulturen A gelten. Die Durchschnittsmasse der Follikel finden sich weiter unten in Tabelle III (S. 32).

Bei den Kulturen C konnten derartige manchmal auftretende Unterschiede, wie wir es bei den Kulturen A sahen, noch seltener betrachtet werden. Die Thyreoideen dieser Kultur sind sich ganz ausserordentlich ähnlich. Sie fallen auf durch eine relativ grosse Anzahl von Drüsenbläschen, die aber schon auf den ersten Blick bedeutend kleiner erscheinen, als wir es bei den Tieren der Kulturen A sahen. Die grosse Zahl und die Kleinheit der Lumina bei den

Thyreoideen der Kulturen C bringt die Fig. 1 auf Tafel I zum Ausdruck. Die Durchschnittsmasse der Drüsenbläschen finden sich ebenfalls in der unten folgenden Tabelle III.

Von den Bildern der Kulturen C heben sich besonders deutlich ab die Thyroideen aus den Kulturen D_1 und D_2. Hier kommen Differenzen unter den verschiedenen Larven wieder etwas häufiger vor, ebenso wie es bei den Kulturen A der Fall ist. Aber gleichwohl findet sich auch bei den Adriatieren ein vorherrschender Typus, welchen die Fig. 6 (Taf. II) und Fig. 12 (Taf. III) in besonders charakteristischer Weise veranschaulichen. Dieser Typus ist im wesentlichen gekennzeichnet durch eine relativ geringe Anzahl weiter Einzeldrüsen. Wenn auch, wie bereits betont, Abweichungen von diesem Verhalten vorkommen, so glaube ich dennoch, dass man die Tiere der Normalkulturen C und D auf den ersten Blick allein an den Schilddrüsen voneinander unterscheiden kann. Bei den Tieren der Kultur A ist das nicht so sicher möglich. Manchmal wird man sie verwechseln können mit Larven der Kultur C, nur selten wird man sie für Tiere der Kulturen D ansprechen. —

Die Masse der Follikel finden sich ebenfalls in der folgenden Tabelle III. In dieser sind die Durchschnittsmasse jedesmal von mindestens 15 Schnitten berechnet.

Tabelle III.

	Grösse der Tiere mm	Normalkultur A_1	Normalkultur A_2	Normalkultur A_3	Normalkultur C	Normalkultur D_1	Normalkultur D_2
Durchschnittsanzahl der Follikel auf einem mittleren Frontalschnitt durch die Schilddrüse	18/6 (0) —20/7 (0)	3	2	4	5	3	2
	21/7 (0) —25/9 (2)	3	4	4	8	5	4
	26/9 (4) —30/11 (9)	6	7	6	14	6	5
	31/11 (10)—35/12 (15)	13	12	14	17	9	8
	36/12 (16)—40/13 (18)	—	15	—	17	—	8
	11/11 (28)—13/13 (38)	14	15	13	19	11	9
Durchschnittsdurchmesser der Follikel auf einem mittleren Frontalschnitt durch die Schilddrüse in μ	18/6 (0) —20/7 (0)	32,4	34,5	36,4	28,6	36,2	38,4
	21/7 (0) —25/9 (2)	45,0	46,6	42,5	40,1	51,1	49,2
	26/9 (4) —30/11 (9)	62,2	60,2	64,4	51,4	68,0	66,8
	31/11 (10)—35/12 (15)	64,1	62,0	65,0	53,0	74,0	76,1
	36/12 (16)—40/13 (18)	—	60,2	—	55,2	—	74,0
	11/11 (28)—13/13 (38)	59,5	60,8	58,2	51,8	72,4	71,2

Diese Masse, die als Durchschnittsberechnungen die Abweichungen verdecken, können naturgemäss keinen Anspruch auf absolute Werte machen. Aber indem sie einzelne Kulturen in

allen Larvenstadien ähnlich machen, um so die verschiedenen Rassen desto schärfer voneinander abzugrenzen, zeigen sie, dass ihnen doch ein Wert zukommen muss, und man wird durch die erhaltenen Bilder immer wieder zu der Frage verlockt, ob den histologischen Differenzen etwa auch funktionelle Unterschiede entsprechen. Wir werden auf diese Frage später noch zurückkommen. Wir werden uns aber hier schon merken, dass im allgemeinen die Alpentiere relativ grosse Schilddrüsen mit zahlreichen kleinen Drüsenbläschen besitzen, wogegen sich die Adria-Larven durch verhältnismässig kleine Thyreoideen mit wenigen, aber weiten Follikeln auszeichnen. Die mitteldeutschen Larven nehmen zwischen Alpentieren und Adria-Larven eine Mittelstellung ein.

Wenn wir von der Anzahl und Weite der Drüsenlumina absehen, so kommen weitere Differenzen unter den Kulturen A, C und D nicht vor. Nur stellenweise durch ein ausserordentlich spärliches Zwischengewebe getrennt, liegt Follikel nahe an Follikel. Die Drüsenepithelien haben eine etwas schwankende Gestalt, indem ihre Höhe in den Einzeldrüsen ein wenig variiert. Am häufigsten sind niedrigkubische Formen. Manchmal begegnet man platten Zellen, und nur selten kommen etwas höhere kubische Elemente vor. Die Formverschiedenheit besteht sowohl zwischen nebeneinanderliegenden Follikeln — wobei je einer aus gleichen Epithelien besteht — als auch gar nicht selten zwischen den Zellen ein und desselben Drüsenbläschens, indem ein allmählicher Übergang zwischen den verschiedenen Formen stattfindet. — Die Zellkerne sind auffallend gross und scheinen manchmal vom Protoplasma nur wie von einem schmalen Saum umgeben. Entsprechend den ganzen Zellen sind auch die Kerne von mannigfacher Gestalt, ja, sehr häufig zeigen die Kerne spezifische Formverschiedenheit deutlicher als die ganzen Epithelien.

Das Kolloid erscheint verschieden, je nachdem Formalin oder Zenker'sche Flüssigkeit bei der Fixierung benutzt wurde. Wir werden auf die Kolloidverhältnisse weiter unten noch ausführlich zu sprechen kommen. Doch sei schon hier bemerkt, dass Sublimat das Kolloid stark schrumpfen lässt, wogegen bei vorsichtiger Formalinhärtung sich dasselbe so gut wie gar nicht von der Drüsenwandung retrahiert. Bei Formalinhärtung sehen wir daher ein gleichmässig rosarot gefärbtes Kolloid, das nur selten und spärlich Verdichtungsherde als kleinste Körnchen erkennen lässt, das Drüsenlumen vollkommen erfüllen, die Wandung gewissermassen straff spannend.

V. Beschreibung der Einzelversuche.

1. Hitzeversuche.

Erste Versuchsreihe: Versuche an Alpentieren.

Als Versuchsobjekte dienten die Larven der Kultur C. Ein Teil des frisch abgelegten Laichs wurde zunächst in Wasser gebracht, dessen Temperatur 18° betrug. Nach dem die Larven ausgeschlüpft waren, verblieben sie bei dieser Temperatur 1 Tag. Dann wurden etwa 150 Larven für den Versuch separiert. Weitere 150 Larven dienten zur Kontrolle, der Rest der Tiere wurde zu anderen Versuchen verwandt. Die Temperatur der Kulturflüssigkeit der Versuchstiere wurde nun innerhalb von 2 Tagen allmählich auf 28° C. gebracht. Ist diese Temperatur erreicht, so haben die Larven etwa eine Länge von 10 mm. Wenn man darauf achtet, dass der Temeraturanstieg nur ein allmählicher ist, so ist die Mortalität der Tiere bei dem Erwärmungsprozess nicht sehr bedeutend (9 †). — Die Kontrollarven verblieben bei der ursprünglichen Temperatur von 18° C. Die Gestaltung des Wachstums und der Metamorphose bei Versuchs- und Kontrolltieren ergibt sich aus der nachstehenden Tab. IV S. 35.

Berechnen wir aus dieser Übersicht die Durchschnittsgrössen der Larven und Frösche an den verschiedenen Tagen, so bekommen wir nachstehende Zusammenstellung (Tab. V S. 36), bei der ausserdem die Mortaliätsverhältnisse angegeben sind.

Als Resultat ergibt sich, dass die Kontrolltiere die Metamorphose 19 Tage eher vollendeten als die Versuchstiere, dass sie sie aber um 14 Tage eher begannen als jene. Witschi[1]) nennt in seiner jüngsten Arbeit den Zeitraum, der zwischen dem Termine der ersten Verwandlungen und dem der vollendeten Metamorphose in einer Kultur liegt, die „Metamorphoseperiode". Diese ist also bei den Versuchstieren um 5 Tage verlängert. Zudem ist auffallend die grosse Variationsbreite, die zwischen den Einzelmassen der Versuchstiere besteht. Im allgemeinen ist das Wachstum der Versuchstiere nicht schlecht, die Körper erscheinen sogar massiger und plumper, als es der Norm entspricht. — Die Entwicklung der hinteren Extremitäten ist stark verlangsamt, und unmittelbar nach der Metamorphose sind die Versuchstiere grösser als die Kontrollen. — —

Schon eingangs war gesagt worden, dass es für jede Larve ein Temperaturoptimum gibt, bei dem die Entwicklung am besten fort-

1) Witschi, l. c.

Tabelle IV.

Alter der Tiere nach d. Befruchtung	Grösse der Larven und Frösche in Millimetern						Bemerkungen
	Versuchstiere der Kultur C						
	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5	Tier 6	
7 Tage	11/3 (0)	10/3 (0)	11/3 (0)	10/3 (0)	10/3 (0)	10/3 (0)	
18 „	12/3,5 (0)	13/4 (0)	12/3,5 (0)	12/3,5 (0)	13/4 (0)	12/3,5 (0)	
20 „	12/3,5 (0)	12/3,5 (0)	13/4 (0)	12/3,5 (0)	13/4 (0)	12/3,5 (0)	
22 „	13/4 (0)	14/4,5 (0)	13/4 (0)	13/4 (0)	13/4 (0)	14/4,5 (0)	
24 „	15/5 (0)	14/4,5 (0)	14/4,5 (0)	14/4,5 (0)	15/5 (0)	14/4,5 (0)	
26 „	16/5 (0)	16/5 (0)	14/4,5 (0)	18/6 (0)	16/5 (0)	16/5 (0)	
30 „	16/5 (0)	18/6 (0)	20/7 (0)	18/6 (0)	18/6 (0)	18/6 (0)	
33 „	20/7 (0)	20/7 (0)	18/6 (0)	22/8 (0)	20/7 (0)	21/7,5 (0)	
35 „	22/8 (0)	22/8 (0)	23/8,5 (0)	20/7 (0)	22/8 (0)	22/8 (0)	
39 „	25/9 (0)	27/9,5 (0)	25/9 (0)	25/9 (0)	22/8 (0)	23/8 (0)	
43 „	25/9,5 (9)	29/11 (0)	28/10 (0)	28/10 (St.)	31/11 (0)	27/9,5(St.)	
46 „	25/9,5 (0)	28/10 (St.)	30/12 (St.)	29/11 (St.)	33/12 (St.)	29/11 (0)	
50 „	27/12 (0)	32/12 (St.)	31/12 (St.)	37/13 (St.)	33/12 (St.)	32/12 (0)	
53 „	30/12 (St.)	35/12 (4)	39/12 (4)	34/12 (St.)	37/13 (St.)	35/12 (St.)	
57 „	42/13 (6)	38/13 (3)	34/12 (St.)	39/13 (4)	37/13 (8)	39/14 (4)	
64 „	40/13 (2)	36/13 (12)	30/13 (8)	44/14 (8)	44/14 (4)	36/13 (14)	Teilweise beginnende Metamorphose.
66 „	40/13 (4)	42/14 (14)	42/14 (16)	43/14 (18)	43/15 (12)	41/14 (26)	Auf dem Wege der Metamorphose.
69 „	43/15 (6)	41/14 (20)	43/15 (30)	40/14 (10)	32/15 (20)	42/15 (26)	
73 „	22/15 (14)	30/16 (30)	29/16 (32)	36/16 (30)	26/16 (24)	32/16 (32)	
76 „	18/16 (22)	17/16 (40)	17/15 (30)	16/15 (38)	17 16 (16)	17/16 (40)	Vollendete Metamorphose.

(Fortsetzung.)

Alter der Tiere nach d. Befruchtung	Grösse der Larven und Frösche in Millimetern						Bemerkungen
	Kontrolltiere der Kultur C						
	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5	Tier 6	
7 Tage	12/4 (0)	11/3,5 (0)	12/4 (0)	11/3,5 (0)	11/3,5 (0)	11/3,5 (0)	
18 „	15/5 (0)	14/5 (0)	14/4,5 (0)	14/4,5 (0)	15/5 (0)	16/5 (0)	
20 „	18/6 (0)	19/7 (0)	18/6 (0)	19/7 (0)	18/7 (0)	17/6 (0)	
22 „	21/7 (0)	20/7 (0)	22/8 (0)	19/7 (0)	20/7 (0)	19/7 (0)	
24 „	23/8 (0)	24/8 (St.)	23/8 (St.)	24/9 (St.)	23/8 (St.)	23/8 (St.)	
26 „	25/9 (3)	24/9 (St.)	25/9 (3)	25/9 (3)	24/9 (4)	25/9 (3)	
30 „	28/11 (5)	28/10 (5)	27/10 (5)	27/11 (6)	28/10 (9)	27/10 (5)	
33 „	30/12 (8)	29/12 (10)	29/12 (8)	29/11 (8)	30/12 (8)	29/12 (8)	
35 „	32/12 (7)	33/12 (10)	32/12 (12)	34/13 (10)	32/12 (12)	33/13 (10)	
39 „	35/12 (12)	37/14 (18)	34/13 (11)	35/12 (14)	36/12 (15)	35/12 (12)	
43 „	34/13 (26)	36/13 (24)	36/13 (28)	38/13 (20)	37/13 (22)	35/12 (26)	
46 „	38/13 (30)	39/13 (26)	36/12 (28)	40/13 (34)	38/13 (34)	37/12 (30)	
50 „	36/13 (30)	36/13 (32)	38/12 (32)	28/13 (34)	26/13 (34)	38/12 (30)	Teilweise beginnende Metamorphose.
53 „	20/12 (32)	28/13 (36)	26/13 (34)	24/13 (38)	12/12 (34)	24/13 (30)	Auf dem Wege d. Metamorphose.
57 „	16/14 (36)	15/14 (34)	13/13 (34)	16/14 (32)	15 14 (30)	17/14 (38)	Vollendete Metamorphose.
64 „	—	—	—	—	—	—	
66 „	15/14 (40)	14/14 (36)	15/15 (34)	15/15 (38)	14/14 (32)	15/14 (36)	
69 „	—	—	—	—	—	—	
73 „	—	—	—	—	—	—	
76 „	16/15 (40)	15/15 (36)	15/15 (38)	15/15 (36)	14/14 (38)	15/15 (40)	

Tabelle V[1]).

Alter der Tiere nach der Befruchtung	Durchschnittsgrösse der Larven und Frösche in Millimetern				Bemerkungen
	Versuchstiere der Kultur C	†	Kontrolltiere der Kultur C	†	
7 Tage	10/3 (0)	9	11/3,5 (0)	1	
18 „	12/3,5 (0)	0	15/5 (0)	0	
20 „	12/3,5 (0)	0	18/6 (0)	1	
22 „	13/4 (0)	1	20/7 (0)	0	
24 „	14/4,5 (0)	0	23/8 (St.)	0	
26 „	16/5 (0)	0	25/9 (3)	2	
30 „	18/6 (0)	2	28/10 (6)	0	
33 „	20/7 (0)	0	29/12 (8)	0	
35 „	22/8 (0)	2	33/12 (10)	1	
39 „	25/9 (0)	1	35/12 (13)	2	
43 „	28/10 (St.)	1	36/13 (24)	0	
46 „	29/11 (St.)	2	38/13 (30)	1	
50 „	32/12 (St.)	0	34/13 (32)	2	Beginnende } Metamorphose
53 „	35/12 (St.)	2	24/13 (34)	1	} der Kontroll-
57 „	38/13 (4)	0	15/14 (34)	1	Vollendete } tiere
64 „	40/13 (8)	0	—	—	Beginnende }
66 „	42/14 (15)	1	15/14 (36)	0	} Metamorphose
69 „	43/15 (18)	0	—	—	} der Versuchs-
73 „	29/16 (27)	0	—	—	} tiere
76 „	17/16 (31)	1	15/15 (38)	1	Vollendete }

schreitet. Wird dieses Optimum nicht erzielt oder wird es überschritten, so ist auch die Entwicklung verlangsamt. Bei niedrigen Temperaturgraden kann man sich das Zustandekommen einer solchen Entwicklungsverlangsamung — entsprechend dem Vergleich mit dem Verlauf chemischer Reaktionen — noch unabhängig von degenerativen Prozessen denken. Bei hohen Temperaturen jedoch müssen wir von vornherein mit pathologischen Veränderungen rechnen — mögen sie nun nur die Einzelzelle oder ganze Organe betreffen. — Diese Annahme hat sich denn auch als richtig herausgestellt, indem vor allem die Schilddrüsen charakteristische Veränderungen aufwiesen. Diese Veränderungen waren fast in der ganzen Kultur prinzipiell die gleichen. Nur bei einigen wenigen Larven zeigten sich keinerlei histologisch wahrnehmbare Störungen an den Thyreoideen, gleichsam als ob diese wenigen Individuen sich den Hitzegraden gegenüber resistenter verhalten hätten.

Bei der Schilderung der Schilddrüsenveränderungen dieser und der anderen Versuchsreihen handelt es sich um einen Versuch, bei dem beabsichtigt war, die verschiedenen histologischen Bilder, die

1) Bei den Durchschnittsberechnungen sind extreme Masse, die nur ganz vereinzelt vorkommen, in dieser und den folgenden Tabellen nicht mitberechnet.

gewissermassen nur Momentaufnahmen aus einer fortlaufenden Umbildung darstellen, in ihrer Entwicklung so zu erklären, dass schliesslich die extremen Veränderungen dem normalen Bild gegenübergestellt werden. So wurde versucht, den Prozess der Umwandlung in Stadien einzuteilen. Aber hierbei ist zu bemerken, dass diese Stadien keineswegs immer oder auch nur in der Mehrzahl der Fälle in der Weise aufeinanderfolgen, dass eines immer vom folgenden abgelöst wird. Viel öfter kann man deutlich erkennen, dass jene Stadien keineswegs so scharf voneinander getrennt sind und dass man in einem Organ ihrer mehrere gleichzeitig findet: Veränderungen in ihrer auffallendsten Form, verbunden mit Spuren im Entschwinden begriffener und in den ersten Anfängen neu entstehender Gewebsanordnungen. Gar nicht selten kommen in verschiedenen Schnitten durch ein und dieselbe Thyreoidea die verschiedensten Stadien vor, so dass es scheint, als ob die Veränderungen in der ganzen Drüse nicht gleichzeitig, sondern herdweise nacheinander auftreten. In einer einzelnen Serie findet man so manchmal einen grossen Teil der verschiedensten Bilder gleichzeitig. Manchmal endlich sieht man ein gewisses Stadium der Schilddrüsenveränderungen in seiner ausgeprägtesten Form bei einer Larve später auftreten als bei einer anderen, so dass es scheint, als ob in einzelnen Fällen eine grössere Resistenz der Schilddrüsen bestanden hätte.

Häufig — bei den Hitze-Kälteversuchen unter 3 mehr noch als bei den beiden anderen Versuchsgruppen — machte die Frage Schwierigkeiten, ob ein bestimmtes Stadium gegenüber dem vorhergehenden oder dem folgenden als ein Fortschritts- oder Rückgangsprozess aufgefasst werden müsse. Bei der Entscheidung dieser Frage war dann vor allem massgebend der Verlauf des Wachstums und der Metamorphose. Denn nach den erwähnten grundlegenden Versuchen von Gudernatsch[1]) und Babák[2]) und Hart[3]) kann es nicht mehr zweifelhaft sein, dass die normale Funktion der Schilddrüse unbedingt für den regulären Verlauf des Wachstums und vor allem der Metamorphose erforderlich ist. So konnte denn manches

1) Gudernatsch, l. c.

2) Babák, l. c.

3) C. Hart, Die Bedeutung der Thymus für Entstehung und Verlauf des Morbus Basedowii. Arch. f. klin. Chirurgie Bd. 104. 1914.

Mal durch Berücksichtigung der mutmasslichen Schilddrüsenfunktion ein Rückschluss auf die histologischen Bilder gezogen werden. —

Bei den Veränderungen, welche die Thyreoideen der ersten Versuchsreihe durchmachen, unterscheiden wir folgende Stadien:

a) Das Stadium der Wachstumshemmung.

Die ersten Anfänge der Veränderungen lassen sich nur schwer feststellen, da die einzelnen Elemente der Thyreoidea zunächst histologisch unverändert sind und nur Grössenunterschiede der Organe eine Rolle spielen. Da aber die sagittale Längenausdehnung sowohl wie auch die Anzahl der Drüsenbläschen trotz einer gewissen Konstanz bei einer bestimmten Gesamtgrösse der Larven (vgl. Tab. II und III S. 30 und 32) immerhin individuellen Schwankungen unterworfen ist, so ist es wohl möglich, Grössendifferenzen, die nicht allzuklein sind, festzustellen; es ist aber fast unmöglich, den ersten Beginn dieser Unterschiede bei der ausserordentlichen Kleinheit der Organe zu beobachten. Hierzu kommt noch, dass ich nicht im Besitze einer grösseren Menge junger Larvenstadien bin, da ich eine Anzahl solcher bei der ersten Untersuchung für histologisch normal hielt und vernichtete. Je älter und grösser die Larven aber werden, desto deutlicher lässt sich feststellen, dass die Schilddrüsen keineswegs dem Wachstum der Tiere entsprechend sich entwickelt haben. So findet sich beispielsweise bei einer 18 mm langen Larve Schilddrüsensubstanz nur auf 5 Schnitten (à 10 μ), während sie bei gleich langen Kontrolltieren sich auf 8—9 Schnitten findet (vgl. Tab. II). Die Anzahl der Follikel hat sich zu dieser Zeit noch nicht geändert. Im Durchschnitt finden wir hier wie auch bei den Kontrollen etwa 5 Lumina auf einem mittleren Frontalschnitt. — Die Unterschiede werden deutlicher bei 25 mm langen Larven. Gegenüber einer sagittalen Länge von durchschnittlich 130 μ bei den Kontrollen zeigen die gleich grossen Versuchstiere nur durchschnittliche Schilddrüsenlängen von 70—80 μ. Die Anzahl der Drüsenbläschen verhält sich wie 9 (bei den Kontrollen) : 5 (bei den Versuchstieren). Hierbei ist aber zu bemerken, dass diese letzteren Grössenunterschiede wohl hauptsächlich, jedoch offenbar nicht lediglich, auf einer Wachstumshemmung beruhen, sondern dass hierbei schon regressive Veränderungen eine Rolle spielen. Diese werden schnell so stark, dass wir bei noch grösseren Tieren die nicht nur verhältnismässige, sondern auch absolute Kleinheit der Schilddrüsen nicht mehr als Massstab für eine Wachstumshemmung ansehen können (vgl. Taf. I Fig. 2).

Fragen wir uns, worauf die Wachstumshemmung beruht, so handelt es sich zweifellos um ein Sistieren in der Bildung neuer Einzeldrüsen. Pathologische Veränderungen fehlen (bis zu einem gewissen Zeitpunkte) so vollkommen, dass man die Thyreoideen der Versuchstiere für die normalen Organe jüngerer Individuen halten würde.

b) Das Stadium der schlaffen Follikel.

Handelt es sich bei den Schilddrüsenveränderungen somit anfangs um eine Wachstumsruhe der Thyreoidea, so zeigen sich bald auch die Zeichen des Beginns einer regressiven Metamorphose des Drüsenparenchyms. Die ersten Anfänge einer solchen Umwandlung entstehen bei einer sehr verschiedenen Gesamtgrösse der Larven, um, in gleicher Weise individuell variierend, nach Erreichung einer gewissen Intensität mehr und mehr von weiteren Veränderungen verdrängt zu werden. Bei jenen ersten Degenerationsprozessen handelt es sich im wesentlichen um ein Schlaffwerden einzelner Drüsenbläschen. Es sei aber bemerkt, dass dieses bei der Kultur C (erste Versuchsreihe) nur eine untergeordnete Rolle spielt und hauptsächlich nur genauer behandelt werden soll in Gegenüberstellung mit der Kultur D_1 (dritte Versuchsreihe), bei der die schlaffen Follikel teilweise das Bild beherrschen.

Dort, wo die Veränderungen nur angedeutet sind, scheint es, als ob infolge einer etwas mangelhaften Füllung der Lumina die Wandungen stellenweise gegen das Zentrum leicht eingesunken sind. Von der normalen Spannung ist nirgends mehr etwas zu sehen, jedoch handelt es sich immer noch um bogige, gewölbte Einsenkungen. So sind, während man in normalen Kontrollpräparaten benachbarte Drüsenbläschen eng beisammen sieht, sich oft gegenseitig formend, hier die Lumina etwas mehr isoliert, ohne allerdings durch grössere Zwischenräume voneinander geschieden zu sein. Diese leichteren Veränderungen wurden frühestens bei einer 21 mm langen Larve beobachtet. Häufiger konnte ihr erstes Auftreten bei einer etwas grösseren Gesamtlänge der Tiere festgestellt werden.

In den wenigen Präparaten, wo die Veränderungen stärker hervortreten, sieht man manchmal viele Follikel mit mehr oder weniger eingesunkener Wandung. Die Einsenkungen sind hier nun nicht mehr bogig, sondern — einer stärkeren Knickung entsprechend — mehr winklig. So ist der Inhalt einer Einzeldrüse gegenüber

der Norm offenbar reduziert, und infolge der Kleinheit der Lumina ist der sie trennende Zwischenraum etwas grösser, als wir es bei Normallarven zu sehen gewohnt sind.

In den sehr seltenen extremen Fällen sind die Drüsenwandungen geradezu gefältelt, so dass von einem rundlichen Lumen nicht mehr die Rede sein kann. Die Fältelungen können dann so stark sein, dass die Lichtungen der kleinsten Bläschen fast völlig verschwinden. So konnte ich einmal — es handelte sich merkwürdigerweise um eine Larve von nur 22 mm Länge — nur mittels stärkerer Vergrösserung scheinbar wirr durcheinanderliegende Zellgruppen als — hauptsächlich in ihrer Anordnung und erst in zweiter Linie in ihrer Struktur — veränderte Drüsenepithelien erkennen.

All diesen verschiedenen Intensitätsgraden sind jene Thyreoideen gegenüberzustellen, wo es zu einer Bildung schlaffer Drüsenbläschen gar nicht kommt, sondern wo man nur mit Mühe an die soeben beschriebenen Veränderungen erinnernde Bilder findet. Ein derartiges Bild findet sich auf Taf. I, Fig. 2.

c) Das Stadium der Kolloiddegeneration.

Wenn bei der Entstehung der schlaffen Follikel in gradueller nicht minder denn in temporärer Hinsicht grosse individuelle Verschiedenheiten vorhanden sind, so tritt, im Gegensatz hierzu, die Kolloiddegeneration gleichmässiger und einheitlicher auf. Das ist nur deshalb etwas schwer zu erkennen, weil — in Rücksichtnahme auf die gleichzeitig zu fixierenden Gonaden — ein grosser Teil der Tiere mit dem Gemisch nach Helly in der Modifikation von Maximow behandelt worden ist. Die in ihm enthaltene Zenker'sche Flüssigkeit hat nun einen äusserst ungünstigen Einfluss auf das Kolloid, indem sie dieses stark schrumpfen lässt. Formalin hingegen bewirkt bei vorsichtiger Anwendung kaum eine Retraktion des Sekrets von der Follikelwand. Das hat in jüngster Zeit Kraus[1]) ausführlich dargetan, auf dessen Arbeit wir noch wiederholt zurückkommen werden. — Bei Formalinpräparaten kann man nun sehen, dass sich das Kolloid zunächst in der Weise fortlaufend verändert, dass es sich allmählich dunkler färbt, bis dass es — bei nicht stärkerer Tinktion der übrigen Gewebe — als dunkelrote Masse im

1) Erik Johannes Kraus, Das Kolloid der Schilddrüse und Hypophyse des Menschen. Virchow's Arch. Bd. 218. 1914.

Lumen liegt. Schon früh zeigen sich ferner in der ursprünglich vollkommen homogenen Sekretmenge kleine Verdichtungsherde, die als feinste Körnchen das Substrat trüben. Diese Herde sind anfangs sehr deutlich. Später verschwinden sie mehr, indem sie sich nicht mehr so gut von der nun gleichfalls dunkler gefärbten Grundsubstanz abheben. Es handelt sich bei diesem Prozess zweifellos um eine Eindickung des Kolloids: sein spezifisches Gewicht scheint zuzunehmen, wobei die Volumenmenge manchmal abnimmt, eine mangelhafte Füllung des Lumens und dadurch die beschriebene schlaffe Wandung hervorrufend. — Bei Präparaten nach Helly-Maximow sieht man ebenfalls dunkelrot gefärbtes, geschrumpftes Kolloid mit körnigen Verdichtungsherden im Follikel liegen.

Die Kolloidveränderungen haben einen langsamen Verlauf. Wir finden es daher stets vergesellgeschaftet mit dem nun zu schildernden

d) Stadium der flachen Epithelien.

Nicht ohne Bedenken mochte ich mich auf das Vorhandensein eines Stadiums im Verlaufe des Schilddrüsenumbaues festlegen, das sich in einer Abflachung der Drüsenepithelien charakterisiert. Denn war es auch vom ersten Augenblick an sicher, dass — vor allem bei einer gewissen Larvengrösse — der Gesamteindruck der sein musste, dass die Epithelzellen niedriger waren, als es der Norm entspricht, so entstanden doch sogleich Schwierigkeiten, als es galt, jene Abflachung in Mass und Zahl festzustellen. Bei genaueren Messungen ergaben sich wohl Werte, die dem Gesamteindruck entsprachen; was aber vollkommen vermisst wurde, war eine Einheitlichkeit der Resultate: sowohl im Einzelorgan, ja sogar bei Teilen eines einzelnen Follikels wie auch vor allem bei verschiedenen aber gleich grossen Tieren fanden sich in ein und demselben Schnitt beträchtliche Unterschiede in der Epithelhöhe. Was die verschiedenen Drüsenbläschen anbetrifft, so liegen hier verschieden hoch epithelisierte Wandungen nebeneinander; bezüglich der Einzeldrüse kann man feststellen, wie an ein und derselben Zirkumferenz niedrige Epithelien allmählich höher werden, und umgekehrt. — Auch bei normalen Kontrollpräparaten (vgl. oben S. 33) hat sich gezeigt, dass die Epithelhöhe wechselt: ähnlich wie bei unseren Hitzetieren bestehen Unterschiede am Einzelfollikel wie zwischen den verschiedenen Lumina. Ein Vergleich der Normal- und Hitzeorgane scheint nun zu ergeben, dass vor allem bei etwa 28—34 mm langen

Larven der Versuchstiere der Durchschnitt der Epithelhöhe geringer ist als bei den Kontrollen. Besteht nun aber ein solches Durchschnittsverhältnis, so lassen sich die grossen Abweichungen fraglos in der Weise erklären, dass wir annehmen, die Epithelhöhe ist normalerweise Schwankungen unterworfen, so dass — ähnlich wie andere sichtbar sezernierende Drüsenzellen — ihr Gestalt wechselt. Die Gestaltveränderungen sind der Ausdruck von Funktionsänderungen. So würden die Epithelzellen unserer Hitzetiere vielleicht nur einem schwächeren Funktionieren entsprechen, und man kann sich recht wohl vorstellen, dass — vor allem zu gewissen Zeiten des Umbauprozesses — die Drüse schwächer arbeitet, als es der Norm entspricht. —

Betrachten wir die Epithelzellen im einzelnen, so zeigen die höheren Elemente unter ihnen keine Abweichungen gegenüber dem oben (S. 33) beschriebenen Bild bei den Normaltieren. Von wechselnder, bald mehr rundlicher, bald mehr niedrig-kubischer Gestalt, liegt der durch ein schönes Chromatingerüst ausgezeichnete Kern in der Zelle, sie zum grossen Teile ausfüllend. — Die niedrigen Epithelien haben einen länglichen, fast breitspindligen Kern, der in dieser Form bei Normalpräparaten nicht vorzukommen scheint.

Wie schon angedeutet, sieht man die Flachheit des Epithels am häufigsten und besten bei etwa 28—34 mm langen Larven. Werden die Tiere grösser, so wird die Menge der höheren Epithelien immer grösser und schliesslich, bei etwa 40 mm langen Larven, ist das Stadium der flachen Epithelien verschwunden. Das Entstehen und Vergehen des Stadiums vollzieht sich allmählich und unmerklich: während normal hohe Drüsenelemente stets vorhanden sind, nimmt die durchschnittliche Menge niedrigerer Figuren zu und wieder ab.

e) Das Stadium der konfluierenden Follikel.

Wir hatten oben (S. 38) gesehen, dass infolge einer Wachstumshemmung die Thyreoideen schon bei 18 mm langen Versuchslarven kleiner sind, als es der Norm entspricht. Bei 25 mm langen Larven sind die Grössendifferenzen noch auffallender. Aber es war bereits betont worden, dass hierbei ursächlich nicht nur vermindertes Wachstum eine Rolle spielt, sondern dass auch regressive Veränderungen in Betracht zu ziehen sind. Derartige regressive Prozesse hatten wir schon mehrfach beschrieben. Sie alle haben zweifellos jeweils eine geringgradige Grössenveränderung bedingt. Aber keiner dieser

Vorgänge bedeutete einen solchen Grössenverlust wie die nun zu beschreibende Konfluenz benachbarter Follikel.

Schon bei 25 mm langen Larven sehen wir manchmal einen derartigen Prozess auftreten. Er vollzieht sich in der Weise, dass ziemlich plötzlich zwei benachbarte Drüsenwandungen einbrechen und dass sich dann schnell die Umrandung der Durchbruchspforte retrahiert. Es scheint typisch zu sein, dass das Einreissen der Wandung sehr schnell verläuft. Es hat das wohl darin seinen Grund, dass, nachdem einmal an einer Stelle eine Kommunikation zweier benachbarter Bläschen entstanden ist — die Zeit, die zu einem ersten Durchbruch erforderlich ist, lässt sich naturgemäss nicht abschätzen — dass dann von der Perforationsstelle aus in kürzester Frist die Wandungen weiter einreissen. Man kann das recht deutlich in einzelnen Serien verfolgen.

Je grösser die Larven werden, desto zahlreicher sind derartige Konfluenzprozesse, indem sich nicht nur zwei Follikel vereinen, sondern indem es manchmal drei oder noch mehr Lumina sind, die zusammenfliessen. Im letzteren Fall verläuft der Prozess häufig in der Weise, dass mit einem einzelnen Bläschen mehrere benachbarte nacheinander verschmelzen. Da die Reste der durchbrochenen Wandungen häufig noch als zungenförmige Gebilde sichtbar sind, so entstehen girlandenförmige Figuren (vgl. Taf. I Fig. 4).

Durch die Konfluenz allein wird nun die Thyreoidea noch nicht so viel kleiner. Zu dem Verkleinerungsprozess trägt vielmehr wesentlich bei, dass sich jedes einzelne, durch Zusammenfluss entstandene und ursprünglich sehr grosse Lumen schnell so verkleinert, dass es ein normales Einzellumen an Grösse kaum übertrifft. Da bei dieser Verkleinerung die Reste der Durchbruchspforte vollständig verschwinden, so resultiert ein Follikel, der sich in seiner Form in nichts von einem normalen unterscheidet.

Die Konfluenzprozesse treten während des ganzen Larvenlebens auf, bis sie nach der Metamorphose viel seltener werden. Es resultieren schliesslich winzig kleine Thyreoideen, die bei ausmetamorphosierten Fröschen auf einen mittleren Frontalschnitt vielleicht nur drei bis vier Lumina aufweisen. —

Zweite Versuchsreihe (Parallelversuche zu 1):
Versuche an deutschen Larven.

Als Versuchsobjekte dienten Larven der Kultur A_1. Ein Teil des frisch abgelegten Laichs wurde in Wasser von 18° C. gebracht. Nach-

Tabelle VI.

Alter der Tiere nach d. Befruchtung	Grösse der Larven und Frösche in Millimetern					Bemerkungen
	Versuchstiere der Kultur A_1					
	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5	
8 Tage	11/3,5 (0)	11/3,5 (0)	12/4 (0)	11/3,5 (0)	11/3,5 (0)	
15 „	13/4,5 (0)	14/4,5 (0)	15/5 (0)	16/5 (0)	14/4,5 (0)	
20 „	15/5 (0)	16/5 (0)	14/5 (0)	16/5 (0)	17/5 (0)	
25 „	15/5 (0)	18/6 (0)	17/5,5 (0)	17/5,5 (0)	15/5 (0)	
28 „	18/6 (0)	17/5,5 (0)	23/8 (0)	20/7 (0)	18/6,5 (0)	
31 „	22/8 (0)	20/7 (0)	17/6 (0)	22/8 (0)	24/8 (St.)	
34 „	25/9 (5)	23/8 (St.)	26/9 (St.)	22/8 (St.)	24/8 (St.)	
37 „	26/9,5 (8)	25/9 (5)	22/8 (St.)	25/9 (6)	27/9,5 (8)	
40 „	28/10 (8)	29/10 (10)	24/8 (St.)	24/9 (8)	28/10 (12)	
42 „	30/12 (12)	32/12 (10)	27/10 (4)	30/12 (10)	30/12 (14)	
46 „	32/12 (12)	30/12 (8)	27/10 (12)	32/12 (14)	33/12 (12)	
50 „	35/12 (8)	36/12 (14)	35/12 (14)	34/13 (16)	30/12 (10)	
54 „	39/13 (18)	36/13 (16)	32/12 (8)	36/13 (10)	35/12 (18)	
57 „	37/13 (16)	34/13 (14)	36/13 (8)	40/13 (16)	38/13 (22)	
60 „	38/13 (32)	42/13 (30)	36/13 (12)	38/14 (14)	28/13 (20)	Teilweise beginnende Metamorphose.
62 „	36/13 (34)	22/13 (16)	20/13 (26)	41/13 (26)	38/13 (32)	} Auf dem Wege der Metamorphose.
64 „	26/13 (36)	22/14 (34)	24/13 (38)	25/13 (28)	41/13 (18)	
67 „	18/14 (16)	24/14 (38)	22/13 (38)	16/13 (30)	29/14 (38)	
69 „	16/14 (38)	15/15 (20)	16/14 (40)	15/14 (32)	17/14 (38)	Vollendete Metamorphose.

(Fortsetzung.)

Alter der Tiere nach d. Befruchtung	Grösse der Larven und Frösche in Millimetern					Bemerkungen
	Kontrolltiere der Kultur A_1					
	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5	
8 Tage	11/3,5 (0)	12/4 (0)	11/3,5 (0)	11/3,5 (0)	11/3,5 (0)	
15 „	14/5 (0)	15/5 (0)	14/4,5 (0)	14/4,5 (0)	14/4,5 (0)	
20 „	17/6 (0)	18/6 (0)	17/6 (0)	18/6,5 (0)	18/6 (0)	
25 „	20/7 (0)	19/7 (0)	21/7 (0)	22/8 (0)	20/7 (0)	
28 „	23/8 (St.)	24/8 (St.)	24/8 (St.)	23/8 (St.)	23/8 (St.)	
31 „	25/9 (3)	25/9 (St.)	24/8,5 (6)	23/8 (4)	25/9 (4)	
34 „	28/10 (8)	22/10 (5)	28/10 (8)	27/10 (9)	28/10,5 (8)	
37 „	30/12 (10)	30/12 (8)	29/11 (6)	30/12 (10)	29/12 (7)	
40 „	33/13 (14)	32/12 (10)	32/12 (16)	32/12 (14)	33/13 (12)	
42 „	34/13 (20)	35/12 (16)	32/13 (18)	34/13 (10)	34/13 (12)	
46 „	—	—	—	—	—	
50 „	35/12 (24)	37/13 (26)	38/13 (30)	17/13 (22)	28/13 (28)	
54 „	39/13 (28)	37/13 (30)	37/12 (32)	38/13 (30)	38/13 (28)	
57 „	38/12 (28)	31/13 (32)	24/13 (30)	27/13 (34)	35/13 (36)	Teilweise beginnende Metamorphose.
60 „	20/12 (38)	26/14 (38)	22/13 (32)	24/14 (36)	28/15 (36)	Auf dem Wege d. Metamorphose.
62 „	16/14 (36)	16/14 (40)	15/14 (38)	14/13 (40)	15/14 (36)	Vollendete Metamorphose.
64 „	—	—	—	—	—	
67 „	—	—	—	—	—	
69 „	16/11 (42)	15/15 (40)	15/15 (38)	15/15 (38)	15/15 (40)	

dem die ausgeschlüpften Larven bei dieser Temperatur 1 Tag verblieben waren, wurden etwa 200 Exemplare für den Versuch separiert und innerhalb von 2 Tagen die Kulturflüssigkeit allmählich auf 28° C. erhitzt. Hierbei gingen sieben Larven ein. Von den übrigen Larven verblieben weitere 200 als Kontrolltiere bei ihrer Temperatur von 18° C. Den Verlauf des Wachstums und der Entwicklung erkennen wir aus der vorstehenden Tabelle VI (S. 44).

Wenn wir aus dieser Übersicht die Durchschnittsmasse der Larven und Frösche an den verschiedenen Tagen berechnen und die Sterblichkeitsverhältnisse berücksichtigen, so bekommen wir die folgende Zusammenstellung:

Tabelle VII.

Alter der Tiere nach der Befruchtung	Durchschnittsgrösse der Larven und Frösche in Millimetern				Bemerkungen
	Versuchstiere der Kultur A_1	†	Kontrolltiere der Kultur A_1	†	
8 Tage	11/3,5 (0)	7	11/3,5 (0)	0	
15 „	14/4,5 (0)	1	14/4,5 (0)	1	
20 „	16/5 (0)	2	18/6 (0)	0	
25 „	17/5,5 (0)	0	20/7 (0)	1	
28 „	19/6,5 (0)	2	23/8 (St.)	0	
31 „	21/7 (0)	1	25/9 (4)	0	
34 „	24/8 (St.)	0	28/10 (8)	1	
37 „	25/9 (6)	1	30/12 (8)	1	
40 „	27/9 (9)	0	32/12 (13)	0	
42 „	30/12 (10)	2	34/13 (15)	1	
46 „	31/12 (12)	0	—	—	
50 „	34/12 (12)	0	37/13 (26)	1	
54 „	36/13 (14)	1	38/13 (30)	1	
57 „	37/13 (15)	0	31/13 (32)	0	Teilweise beginnende Metamorphose der Kontrolltiere.
60 „	32/13 (22)	1	24/14 (36)	0	Teilweise beginnende Metamorphose der Versuchstiere.
62 „	31/13 (27)	0	15/14 (38)	1	Vollendete Metamorphose der Kontrolltiere.
64 „	28/13 (31)	2	—	—	
67 „	22/14 (32)	1	—	—	
69 „	16/14 (34)	0	15/15 (40)	0	Vollendete Metamorphose der Versuchstiere.

Ein Vergleich der erhaltenen Masse ergibt, dass die Kontrolltiere die Metamorphose 3 Tage eher begannen, aber 7 Tage eher vollendeten als die Versuchstiere, dass also die Metamorphoseperiode bei diesen um 4 Tage verlängert ist. Die entstandenen Fröschchen haben unmittelbar nach Vollendung der Verwandlung dieselbe Grösse bei Versuchs- und Normaltieren, aber jene sind etwas plumper und haben im Durchschnitt kürzere Hinterbeine als diese, und während der Entwicklung waren die Einzelmasse der Versuchstiere weit grösseren individuellen Schwankungen unterworfen als die der Kontrollen. —

Betrachten wir den Entwicklungsverlauf der Larven dieser Versuchsreihe gegenüber dem der Kaulquappen der ersten Versuchsreihe, so zeigt sich, dass die Normallarven der Kultur A_1 5 Tage mehr bis zur Beendigung der Metamorphose benötigen als die der Kultur C (s. oben S. 36), wogegen die Versuchstiere der Kultur A_1 7 Tage weniger ihr Larvenleben führten als die der Kultur C. Dementsprechend besteht in der Versuchsreihe 1 eine Entwicklungsdifferenz von 19 Tagen gegenüber 7 Tagen bei der Versuchsreihe 2. Die Unterschiede der Metamorphoseperioden verhalten sich wie 5 : 4.

Diese Differenzen sind keine sehr grossen. Aber sie müssen doch interessieren, weil die Aufzuchtbedingungen der Kulturen A_1 und C ganz die gleichen waren. Ein Unterschied bestand nur bezüglich des benutzten Materials, indem die Kultur C aus Individuen bestand, die an niedrigere Temperaturen gewöhnten Alpentieren entstammten, wogegen den mitteldeutschen Larven der Kultur A_1 etwas höhere Temperaturen adäquat sind. Wenn wir die Entwicklungshemmung bei den Versuchstieren der ersten Versuchsreihe als eine Hitzeschädigung ansahen, so fügen sich einer solchen Auffassung sehr wohl die Resultate der zweiten Versuchsreihe ein: Die Kontrolltiere wurden in beiden Versuchsanordnungen bei der gleichen Temperatur von 18° C. aufgezogen. Für die Larven der Kultur C bedeutete diese Temperatur höhere Wärmegrade als für die mehr Wärme gewohnten Kaulquappen der Kultur A_1 oder mit anderen Worten, für die Kultur A_1 war die Temperatur von 18° C. nicht so optimal wie für die Kultur C. Deshalb entwickelte sich die Kultur C schneller. —

Andererseits bedeutete die Hitzetemperatur von 28° C. für die Kältegewohnte Kultur C eine grössere Schädigung als für die etwas mehr Wärme liebenden Larven der Kultur A_1. Deshalb entwickelten sich bei der gleichen Temperatur von 28° C. die Tiere der Kultur A_1 schneller als die der Kultur C.

Als Weg, auf dem die hohen Temperaturen entwicklungsschädigend wirken, betrachteten wir im folgenden wiederum die Schilddrüsen. Aber ganz entsprechend den somatischen Merkmalen sind die thyreoidealen Charaktere hier weit weniger ausgesprochen, als wir es oben bei den Larven und Fröschen der ersten Versuchsreihe sahen. Gleichwohl seien die Veränderungen unter Einteilung in die gleichen Stadien geschildert. Die Unterschiede gegenüber der Kultur C werden dann um so leichter erkenntlich. —

a) Das Stadium der Wachstumshemmung.

Dieses ist von allen Stadien das deutlichste. Infolgedessen zeigt es auch die grösste Ähnlichkeit mit dem entsprechenden Stadium der ersten Versuchsreihe. Ebenso wie dort ist es aber auch hier nicht möglich, den Beginn der Hemmung festzustellen, hauptsächlich wieder deshalb, weil verabsäumt wurde, entsprechend junge Larvenstadien zu konservieren. Recht gut erkennntlich ist das Zurückbleiben der Thyreoidea-Entwicklung schon bei 19 mm langen Kaulquappen. Bei diesen besteht eine durchschnittliche sagittale Längenausdehnung der Schilddrüsen von 50—60 μ gegenüber einer solchen von 70—80 μ bei den Kontrolltieren. Eine Veränderung der Anzahl der Drüsenbläschen ist zu dieser Zeit noch nicht feststellbar, indem die Werte auch bei den Kontrollen noch so klein sind, dass Abweichungen von der Norm der Beobachtung entgehen. Bei 28 mm langen Larven finden sich erheblichere Unterschiede sowohl bezüglich sagittaler Länge als auch Anzahl der Lumina. Die entsprechenden Masse bei Versuchs- und Kontrolltieren verhalten sich hier wie 100 μ : 160 μ bzw. wie 4 : 7 μ. — Bei dem weiteren Wachstum der Larven werden die Differenzen zwischen Normal- und Versuchslarven nicht grösser. Manchmal scheint es sogar, als ob sie eher etwas zurückgingen, jedoch besitze ich nicht genügend grosses Material, um das beweisen zu können. —

Wie in Versuchsreihe 1 sind auch hier die Drüsenbläschen zu einer Zeit, wo die Organkleinheit schon deutlich ist, völlig frei von pathologischen Veränderungen. Sie sind es offenbar noch bis zu einem längeren Termin als dort; einige Male kamen Thyreoideen von 30—32 mm langen Larven zur Beobachtung, die völlig den normalen Organen viel jüngerer Individuen entsprachen.

b) Das Stadium der schlaffen Follikel.

Treten die ersten Veränderungen der Drüsenbläschen in der ersten Versuchsreihe zu recht verschiedenen Zeiten auf — manchmal bei kleineren, manchmal bei grösseren Tieren — und sind die erreichten Intensitätsgrade des Schlaffwerdens dort ausserordentlich verschieden, so besteht hier in beiden Beziehungen eine weit grössere Einheitlichkeit. Überall handelt es sich nur um allerleichteste Einsenkungen der Drüsenwandungen gegen das Zentrum zu. Diese Einsenkungen sind stets bogig-gewölbt und niemals winklig geknickt und sie scheinen ebenfalls in der Weise zustande zu kommen, dass

eine ungenügende Füllung der Lumina die Wandungen zu wenig spannt. Diese ungenügende Füllung scheint es auch zu sein, welche die durchschnittliche Kleinheit der Durchmesser bedingt, welch letztere offenbar schon früher vorhanden ist, als die Einsenkungen der Wandung zur Beobachtung kommen. Ist die Schlaffheit der Follikel also auch stets nur angedeutet, so verschwindet sie doch später sichtbar, ohne dass dabei die Lumina wieder grösser würden. Im Gegenteil bleibt gerade die Kleinheit der Bläschen auch in dieser Versuchsreihe für die ganze Lebenszeit der Tiere charakteristisch. Wenn sich die Drüsenwandung also später wieder straffer um den Drüseninhalt spannt, so ist das nur so zu erklären, dass sie — wohl durch Ausfall von Zellen — sich verengt.

c) Das Stadium der Kolloiddegeneration.

Auch diese entspricht im Wesen dem der ersten Versuchsreihe. Nur sind die erreichten Intensitätsgrade geringer. Man sieht, wie sich die Kolloidmassen allmählich dunkler tingieren, so dass auch hier der Eindruck von einer Eindickung des Sekretes besteht. Auch die kleinen Verdichtungsherde, die als kleine Körnchen dem Substrat die Homogenität nehmen, fehlen nicht: sie werden deutlich und verschwinden dann wieder mehr in der jetzt eingedickten Masse. — Da die Präparate dieser Reihe sämtlich mit Formalin behandelt wurden, so ist eine Kolloidschrumpfung so gut wie gar nicht vorhanden.

d) Das Stadium der flachen Epithelien

kann hier nur in Gegenüberstellung mit der Kultur C genannt werden: es ist nicht möglich, bei der Kultur A_1 von einem derartigen Stadium zu sprechen. Nicht als ob nicht auch hier bei einzelnen Follikeln Epithelien durch ihre geringe Höhe auffielen — es handelt sich hierbei um Larven von 28/10 (3) und 30/12 (12) mm Länge —, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle finden sich Bilder, die völlig den Kontrollpräparaten entsprechen. —

e) Das Stadium der konfluierenden Follikel,

das bei den Tieren der Kultur C die Veränderungen der Thyreoideen so auffallend charakterisierte, fehlt hier vollkommen. Trotz der Durchmusterung einer grossen Anzahl von Schnitten konnte auch nicht einmal ein Konfluieren benachbarter Drüsenbläschen beobachtet werden. —

Tabelle VIII.

Alter der Tiere nach d. Befruchtung	Grösse der Larven und Frösche in Millimetern — Versuchstiere der Kultur D_1					Bemerkungen
	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5	
8 Tage	11/3,5 (0)	10/3 (0)	10/3 (0)	11/3,5 (0)	10/3 (0)	
20 „	12/3,5 (0)	11/3,5 (0)	12/3,5 (0)	12/3,5 (0)	13/4 (0)	
25 „	12/3,5 (0)	13/4 (0)	13/4 (0)	14/4,5 (0)	13/4 (0)	
30 „	17/5,5 (0)	17/5,5 (0)	15/5 (0)	19/6 (0)	17/5,5 (0)	
34 „	20/7 (0)	22/8 (0)	17/6 (0)	20/7 (0)	19/6,5 (0)	
38 „	19/7 (0)	24/8,5 (St.)	23/8 (0)	23/8 (0)	25/9 (0)	
41 „	28/10 (0)	25/9 (0)	28/10 (0)	30/11 (0)	27/10 (0)	
45 „	28/11 (4)	31/12 (St.)	32/12 (0)	34/12 (St.)	31/12 (St.)	
49 „	33/12 (St.)	30/12 (4)	36/12 (St.)	34/12 (St.)	33/12 (St.)	
52 „	33/12 (St.)	33/12 (St.)	37/12 (St.)	30/12 (4)	33/12 (St.)	
54 „	31/12 (4)	34/12 (2)	34/12 (2)	35/12 (0)	37/12,5 (4)	
59 „	32/12 (4)	35/12 (0)	36/12 (6)	38/13 (St.)	34/12 (4)	
62 „	38/13 (0)	39/13 (10)	34/13 (6)	37/13 (8)	38/13 (6)	
68 „	38/13 (12)	36/13 (8)	40/13 (16)	42/13 (10)	43/14 (14)	
72 „	41/14 (16)	42/14 (10)	44/15 (14)	32/14 (18)	40/13 (22)	Teilweise beginnende Metamorphose.
77 „	44/15 (28)	32/14 (24)	43/15 (22)	34/15 (10)	45/15 (26)	Auf dem Wege der Metamorphose.
80 „	44/15 (18)	46/15 (26)	26/16 (20)	28/16 (30)	46/15 (36)	
85 „	30/16 (20)	26/16 (22)	28/16 (30)	31/16 (38)	25/16 (40)	
88 „	18/16 (40)	19/16 (24)	18/16 (44)	18/16 (22)	17/16 (42)	Vollendete Metamorphose.

(Fortsetzung.)

Alter der Tiere nach d. Befruchtung	Grösse der Larven und Frösche in Millimetern — Kontrolltiere der Kultur D_1					Bemerkungen
	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5	
8 Tage	10/3 (0)	11/3,5 (0)	11/3,5 (0)	12/3,5 (0)	11/3,5 (0)	
20 „	17/5,5 (0)	17/5,5 (0)	16/5 (0)	18/6 (0)	16/5 (0)	
25 „	17/5,5 (0)	18/6 (0)	18/6 (0)	17/5,5 (0)	19/6,5 (0)	
30 „	19/6,5 (0)	21/7 (0)	23/8 (0)	21/7 (0)	22/8 (0)	
34 „	26/9 (St.)	23/8 (0)	25/9 (St.)	25/9 (St.)	26/9 (St.)	
38 „	28/10 (7)	27/10 (5)	30/11 (8)	26/9 (4)	28/10 (6)	
41 „	30/12 (10)	27/10 (8)	32/12 (12)	31/12 (10)	30/11 (12)	
45 „	32/12 (18)	34/12 (16)	36/13 (12)	33/12 (20)	35/12 (14)	
49 „	36/13 (20)	34/12 (18)	38/13 (20)	35/12 (16)	36/12,5(18)	
52 „	38/13 (22)	36/13 (20)	38/13 (24)	39/13 (22)	39/13 (20)	
54 „	—	—	—	—	—	
69 „	40/13 (26)	38/13 (30)	41/13 (30)	41/13 (26)	40/13 (28)	
62 „	38/14 (32)	41/13 (36)	40/13 (28)	40/13 (28)	41/14 (36)	
58 „	30/14 (30)	40/14 (34)	32/13 (38)	35/13 (38)	38/13 (30)	Teilweise beginnende Metamorphose.
72 „	16/14 (40)	22/14 (38)	24/14 (34)	20/14 (36)	28/14 (32)	Auf dem Wege d. Metamorphose.
77 „	15/14 (40)	16/14 (40)	18/14 (32)	14/14 (36)	14/14 (32)	Vollendete Metamorphose.
80 „	—	—	—	—	—	
85 „	—	—	—	—	—	
88 „	15/15 (40)	15/15 (42)	15/15 (40)	15/15 (38)	16/16 (38)	

Wenn wir die Schilddrüsenveränderungen der Kultur A_1 zusammenfassend überschauen und hierbei eine Parellele zu der Kultur C ziehen, so können wir sagen: es handelt sich um eine verkleinerte Anlage und um einen Rückbildungsprozess, dem eine funktionelle Minderung zu entsprechen scheint. Es finden sich teilweise Übereinstimmungen mit den Veränderungen der ersten Versuchsreihe, ohne dass deren Intensität erreicht wird. Infolge des Ausbleibens der Konfluenzprozesse kommt es nicht zu der hochgradigen Verkleinerung, die das ganze Organ bei der ersten Versuchsreihe erfährt. — —

Dritte Versuchsreihe: Versuche an Adrialarven.

Als Versuchsobjekte dienten Larven der Kultur D_1. Etwa die Hälfte des frisch abgelegten Laichs wurde in Wasser von 18° C. gebracht. Die frisch ausgeschlüpften Larven verblieben bei dieser Temperatur noch 1 Tag. Dann wurden etwa 200 junge Kaulquappen für den Versuch abgesondert. Während die gleiche Anzahl von Larven bei 18° C. gross gezogen wurde, wurde die Temperatur der Kulturflüssigkeit für die Versuchstiere innerhalb zweier Tage auf 31,5° C. erhöht. Bei dieser Temperaturerhöhung gingen 28 Larven ein. — Im einzelnen ergibt sich der Verlauf von Wachstum und Entwicklung bei Versuchs- und Kontrolltieren aus der vorstehenden Tabelle VIII (S. 49).

Tabelle IX.

Alter der Tiere nach der Befruchtung	Durchschnittsgrösse der Larven und Frösche in Millimetern				Bemerkungen
	Versuchstiere der Kultur D_1	†	Kontrolltiere der Kultur D_1	†	
8 Tage	10/3 (0)	28	11/3,5 (0)	1	
20 „	12/3,5 (0)	9	17/5,5 (0)	0	
25 „	13/4 (0)	2	18/6 (0)	0	
30 „	17/5,5 (0)	4	21/7 (0)	1	
34 „	20/7 (0)	0	25/9 (St.)	0	
38 „	23/8 (0)	3	28/10 (6)	0	
41 „	28/10 (0)	2	30/12 (10)	2	
45 „	31/12 (St.)	6	34/12 (16)	0	
49 „	33/12 (St.)	0	36/12,5 (18)	0	
52 „	33/12 (St.)	1	38/13 (22)	0	
54 „	34/12 (2)	0	—	—	
59 „	35/12 (4)	2	40/13 (28)	1	
62 „	37/13 (8)	3	40/13 (32)	0	
68 „	40/13 (12)	0	35/13 (34)	0	Beginnende Metamorphose der Kontrolltiere.
72 „	42/14 (16)	4	22/14 (36)	0	Beginnende Metamorphose der Versuchstiere.
77 „	44/15 (22)	1	15/14 (36)	0	Vollendete Metamorphose der Kontrolltiere.
80 „	46/15 (26)	1	—	—	
85 „	28/16 (30)	0	—	—	
88 „	18/16 (34)	0	15/15 (40)	0	Vollendete Metamorphose der Versuchstiere.

Berechnen wir aus der Tabelle VIII (S. 49) die Durchschnittswerte an den einzelnen Tagen, so bekommen wir die vorstehende Übersicht (Tab. IX [S. 50]).

Wir sehen, dass die Kontrollarven D_1 77 Tage bis zur Metamorphosevollendung brauchten. Interessant erscheint diese Entwicklungszeit, wenn wir sie gegenüberstellen den entsprechenden Zeiten der Kulturen A_1 und C, welche 62 resp. 57 Tage bis zur Beendigung des Larvenlebens benötigten. Wir finden, dass die Entwicklungsdauer parallel geht jener Temperatur, bei der die Larven ihrer Herkunft nach in der freien Natur aufgewachsen wären. Die kältegewohnten Alpentiere metamorphosieren am schnellsten, die wärmebedürftigen Adrialarven am spätesten; die mittlere Temperaturen bevorzugenden mitteldeutschen Kaulquappen nehmen eine Mittelstellung ein. Da nun alle drei Kulturen bei der gleichen Temperatur aufgezogen wurden, scheint die einfachste Erklärung die zu sein, dass für die Kultur C die Temperatur von 18° C. insofern ein grösseres Optimum bedeutete als für die Kulturen A_1 und vor allem D_1, da bei den Alpentieren während der Entwicklung die höchsten relativen Temperaturen bestanden, die aber noch nicht so hoch lagen, dass sie das Optimum überschritten hätten. —

Es ergibt sich ferner, dass die Reihenfolge der Kontrollkulturen C, A_1, D_1 sich bei den Versuchskulturen in die Reihe A_1, C, D_1 ändert. Hier dürfte die natürlichste Erklärung die sein, dass für die höhere Temperaturgrade gewöhnten mitteldeutschen Larven der Kultur A_1 die Versuchstemperatur von 28° C. eine geringere Schädigung bedeutete als für die kältegewöhnten Larven der Kultur C. Aber für die bei hohen Wärmegraden gedeihenden Adrialarven der Kultur D_1 war die Temperatur von 31,5° C. mit der grössten Schädigung verknüpft. Diese Schädigung kommt am Larven- und Froschkörper in mehrfacher Weise zum Ausdruck: Während der Entwicklung sind — ganz ähnlich wie in den Kulturen C und A_1 — die Einzelmasse der Versuchslarven ausserordentlich grossen individuellen Schwankungen unterworfen; ihre Körper sind gedrungener und plumper als normal; die Entwicklung der Hinterbeine bleibt zurück; die Metamorphoseperiode ist 7 Tage länger als die der Kontrolltiere.

Den Angriffspunkt dieser schädigenden Wirkung bilden wiederum die Schilddrüsen. Ihre Veränderungen mögen auch hier stadienweise geschildert werden:

a) Das Stadium der Wachstumshemmung.

Der Beginn der Wachstumshemmung ist individuell verschieden: bei einer Anzahl von Larven können sich Thyreoideen finden, die in der Entwicklung zurückgeblieben sind, wogegen die Schilddrüsen anderer Kaulquappen sich noch in nichts von Normalorganen unterscheiden. So kommt es, dass man bei ganz kleinen und relativ grossen Thyreoideen die gleichartigen ersten Veränderungen antrifft. Auf Tafel II sind solche verschieden grosse Schilddrüsen mit primären Veränderungen abgebildet.

Ein Zurückbleiben im Wachstum ist manchmal schon frühzeitig bemerkbar: Während die sagittale Längenausdehnung der Schilddrüse bei 18—19 mm langen Larven im Durchschnitt 70 μ beträgt (vgl. Tab. II, S. 30), fand sich beispielsweise bei einem Versuchstier von dem Ausmasse 18/6 (0) eine Länge der Schilddrüsen von nur 50 μ und bei einer 19/6,5 (0) mm grossen Larve nur eine solche von 40 μ. Die Anzahl der Drüsenbläschen weicht zu dieser Zeit noch nicht von der Norm ab. Hingegen scheint der durchschnittliche Durchmesser der Follikel etwas verkleinert. —

Die Unterschiede werden deutlicher bei 25—26 mm grossen Larven. Gegenüber einer normalen durchschnittlichen sagittalen Längenausdehnung von 90—100 μ finden sich bei gleich grossen Versuchstieren nur Werte von 60—70 μ. Auch die Anzahl der Follikel ist jetzt schon ein wenig reduziert: durchschnittlich vier Lumina finden sich auf einem mittleren Frontalschnitt durch die Thyreoidea der Versuchstiere gegenüber fünf bis sechs Lumina bei den Normaltieren. Deutlicher noch sind die Differenzen, welche die Durchschnittsdurchmesser der Drüsenbläschen aufweisen. Dieser beträgt bei den Kontrollen etwa 55 μ, bei den Versuchstieren etwa 40 μ. —

Im Verlauf des weiteren Larvenwachstums vergrössern sich nun meistens die Differenzen in auffallender Weise dadurch, dass die Schilddrüsen nicht nur im Wachstum stehen bleiben, sondern dass sie sich noch verkleinern. Hierbei spielen die weiter unten zu beschreibenden degenerativen Prozesse eine Rolle, die nicht eigentlich in den Bereich der Wachstumshemmung fallen. Manchmal jedoch scheint diese erst relativ spät einzutreten. Dann lässt sich an den Schilddrüsen um so deutlicher ihr Wesen erkennen. (Vgl. Taf. II. Fig. 7). Beispielsweise finden sich folgende Masse bei zwei Versuchslarven von der Grösse 34/12 (2) und 35/12 (0):

	Normaltier	Versuchstiere	
Grösse der Larven	34/12 (18)	34/12 (2)	35/12 (0)
Sagittale Länge der rechten Thyreoideen	260 μ	180 μ	190 μ
Durchschnittsanzahl der Drüsenbläschen	9	9	9
Durchschnittsdurchmesser der Drüsenbläschen	74 μ	52 μ	47 μ

Ganz entsprechend den Kulturen C und A_1 besteht das Wesen dieser Wachstumshemmung im Sistieren der Follikelneubildung. Nachdem dieses kürzere oder längere Zeit die einzige Veränderung dargestellt hat, verkleinern sich meistens die Einzeldrüsen allmählich, wobei sie aber zunächst noch vollkommen ihre normale Gestalt bewahren.

b) Das Stadium der schlaffen Follikel.

Es ist wahrscheinlich, dass dieses Stadium teilweise schon in den Bereich der soeben geschilderten Veränderungen fällt: das Kleinerwerden der Bläschen ist wohl nur eine Vorstufe ihres Schlaffwerdens. So sehen wir denn fast überall dort, wo man zum ersten Male deutlich kleineren Lumendurchmessern begegnet, auch eine kleinere oder grössere Anzahl von Follikeln durch ihre Schlaffheit auffallen. Je länger der Prozess besteht, desto häufiger werden solche, bis nach einiger Zeit eine jede Einzeldrüse in gleicher Weise verändert ist. In der Fig. 7 auf Tafel II ist ein Anfangsstadium der schlaffen Follikel dargestellt. Alle Lumina sind wesentlich gegen die Norm verkleinert, und während einige unter ihnen noch gespannte Wandungen zeigen, fällt an anderen eine gewisse Entspannung auf. Diese ist — ganz wie wir es oben in der ersten Versuchsreihe sahen (hier allerdings nur bei der Minderzahl der Präparate) — dadurch charakterisiert, dass die Wandungen zunächst leicht gegen das Zentrum zu eingesunken erscheinen: anfangs an einer Stelle, dann an einer zweiten. Schliesslich verliert das Lumen immer mehr seine Rundung. Aus den leichten bogigen Einsenkungen entstehen winklige Knickungen, und schliesslich — in den extremen Fällen — berühren sich gegenüberliegende Wände. So können Achterfiguren entstehen, bis der Zusammenschluss der sich berührenden Stellen so ausgedehnt geworden ist, dass ein Lumen vollkommen verschwindet. — In anderen Fällen geht die Schlaffheit der Wandung später wieder zurück, so wie wir das schon in der Kultur A_1 sahen. Es ist, als ob die

Wandung sich verkleinere, so dass sie noch prall den verringerten Inhalt zu umschliessen imstande ist. Bedingt werden die schlaffen Follikel durch mangelhafte Spannung der Wandung, die ihrerseits wieder beruht auf ungenügender Füllung des Bläschens. Im einzelnen betrachten wir die hierbei massgebenden Sekretverhältnisse in dem nun zu besprechenden

c) Stadium der Kolloidveränderungen.

Die Kolloidveränderungen entsprechen vollkommen denen, die wir bei den Kulturen C und A_1 sahen: Zunächst zeigt sich, dass sich das Kolloid ein wenig dunkler färbt, als es der Norm entspricht. Dabei leidet die Homogenität etwas, indem durch eine leichte Körnelung, die auf herdweisen Verdichtungen zu beruhen scheint, das Bild geschleiert wird. Das Fortschreiten der Kolloidveränderungen lässt sich auch hier leicht verfolgen. Die Färbbarkeit nimmt ständig zu, bis schliesslich ein fast dunkelrotes Sekret im Lumen liegt. Die anfangs deutliche Körnelung wird bald wieder weniger klar, wohl deshalb, weil vom jetzt dunkleren Kolloid die Verdichtungsherde sich nicht mehr so scharf abheben. —

Es handelt sich auch hier offenbar um eine Eindickung. Da zur Fixierung Formalin benutzt wurde, trat eine Schrumpfung nicht ein; andererseits zeigt das Fehlen jeglicher Vakuolenbildung, dass auch von Verflüssigungsprozessen nicht die Rede sein kann.

d) Das Stadium der konfluierenden Follikel.

Ein Konfluieren benachbarter Lumina ist selten. Meistens gehen die Veränderungen der Thyreoideen nur so weit, dass es bis zu verengten schlaffen Drüsenbläschen kommt. Mit solchen Organen machen die Tiere eine verspätete Metamorphose durch oder gehen — es sind das die Fälle, wo die Fältelung der Drüsenwandungen sehr stark und das Lumen sehr klein ist — zugrunde. Manchmal aber beobachtet man das Zusammentreten benachbarter Lumina, das dann in derselben Weise zu erfolgen scheint, wie es oben (S. 42 ff.) ausführlich beschrieben wurde: An einer Stelle erfolgt ein Durchbruch, schnell reisst dann die Wandung weiter ein, und die sich stark retrahierenden Durchbruchspforten bleiben unter Bildung girlandenförmiger Figuren bestehen oder verschwinden, einen einzigen, vergrösserten Follikel hervorrufend. — Auf Taf. II Fig. 10 ist ein derartiges Zusammentreten benachbarter Lumina zu sehen.

Zusammenfassend können wir von den Schilddrüsenveränderungen der dritten Versuchsreihe sagen, dass es sich um einen regressiven Prozess handelt, der — in guter Übereinstimmung mit dem Entwicklungs- und Metamorphoseverhalten der Larven und im wesentlichen entsprechend den Versuchsreihen 1 und 2 — eine Unterfunktion der Organe bedingt. —

2. Kälte-Hitzeversuche.

Vierte und fünfte Versuchsreihe: Versuche an Adrialarven und Alpentieren.

Benutzt wurden zu den Kälte-Hitzeversuchen Larven der Kulturen D_2 und C. In einer Versuchsanordnung, bei der Larven der Kultur A_2 als Versuchsobjekte dienten, waren Temperaturen gewählt worden, welche eine derartige Schädigung und Mortalität der Kaulquappen mit sich brachten, dass die Resultate nicht verwendet werden können. Die Ergebnisse, die bei den Kulturen D_2 und C erhalten wurden, zeigen bezüglich Wachstum und Metamorphoseverlauf gegenseitige Abweichungen, während die Schilddrüsenveränderungen einander ausserordentlich ähnlich sind und wohl nur quantitative geringgradige Unterschiede aufweisen. Deshalb seien im folgenden tabellarisch die Entwicklungsverläufe bei beiden Kulturen getrennt dargestellt, wogegen die Thyreoideaveränderungen gemeinsam geschildert werden mögen. —

Ein Teil des frischabgelegten Laichs D_2 wurde zu gleichen Teilen in Wasser von 8—10° C. und in solches von 18° C. gebracht. Die 8—10°-Kultur (200 Larven) wurde zur Versuchskultur D_2 (vierte Versuchsreihe), wobei die Temperatur zu dem Zeitpunkte innerhalb dreier Tage auf 31,5° C. heraufgesetzt wurde, wo die Larven eine Gesamtlänge von durchschnittlich 22 mm erreicht hatten. Bei der Temperatur von 31,5° C. verblieben die Tiere. — Die 18°-Kultur (200 Larven) wurde zur Kontrollkultur D_2. Ihre Temperatur wurde nicht geändert. —

Ein Teil des frischabgelegten Laichs C wurde in Wasser von etwa 8—10° C. gebracht. Dies wurde die Versuchskultur C (150 Larven, fünfte Versuchsreihe). Nachdem die Larven bei dieser Temperatur ausgeschlüpft und eine Länge von 22 mm erreicht hatten, wurde die Temperatur auf 30,5° C. heraufgesetzt. Als Kontrollkultur diente die Kontrollkultur C aus der ersten Versuchsreihe.

Der Verlauf des Wachstums und der Metamorphose sowie der Mortalität bei Versuchs- und Kontrolltieren der Kultur D_2 ergibt sich aus der folgenden Tabelle X.

Tabelle X.

Alter der Tiere nach d. Befruchtung	Grösse der Larven und Frösche in Millimetern					Bemerkungen
	Versuchstiere der Kultur D_2					
	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5	
12 Tage	10/3 (0)	11/3,5 (0)	10/3 (0)	10/3 (0)	9/3 (0)	
20 „	13/4 (0)	12/3,5 (0)	13/4 (0)	13/4 (0)	14/4,5 (0)	
25 „	15/5 (0)	15/5 (0)	14/4,5 (0)	15/5 (0)	15/5 (0)	
32 „	16/5,5 (0)	18/6 (0)	18/6 (0)	20/6,5 (0)	18/6 (0)	
40 „	20/7 (0)	21/7 (0)	22/7 (0)	21/7 (St.)	16/7 (0)	
50 „	22/8 (St.)	19/7 (St.)	22/8 (St.)	25/8 (0)	22/8 (St.)	Hier Änderung d. Temperatur!
54 „	21/7 (0)	23/8 (0)	27/8 (2)	24/8 (4)	24/8 (4)	
58 „	26/9 (6)	22/8 (4)	25/8 (0)	27/8 (4)	24/8 (2)	
62 „	27/9 (6)	24/8 (6)	27/9 (0)	29/9 (8)	28/9 (6)	
67 „	26/9 (4)	30/10 (10)	29/10 (6)	31/10 (10)	29/10 (12)	
71 „	30/10 (9)	29/10 (12)	26/9 (4)	31/11 (12)	32/10 (14)	Beginnende Metamorphose.
75 „	29/10 (14)	32/11 (16)	22/11 (8)	35/12 (16)	33/12 (16)	Auf dem Wege der Metamorphose.
78 „	33/11 (16)	36/12 (18)	23/12 (10)	30/11 (24)	33/12 (12)	
81 „	30/11 (20)	35/12 (24)	35/12 (10)	39/12 (26)	25/12 (10)	
83 „	36/12 (26)	34/12 (12)	39/12 (14)	35/12 (20)	30/12 (18)	
86 „	35/12 (30)	41/13 (20)	38/13 (14)	38/13 (16)	28/13 (30)	
90 „	34/13 (14)	42/13 (32)	16/12 (24)	30/12 (14)	36/13 (36)	
94 „	30/13 (18)	18/13 (36)	26/13 (16)	20/13 (34)	29/13 (36)	
98 „	18/13 (20)	22/13 (36)	16/13 (24)	20/13 (36)	24/14 (34)	
103 „	16/13 (30)	18/13 (36)	14/14 (30)	15/13 (38)	16/13 (26)	Vollendete Metamorphose.

(Fortsetzung.)

Alter der Tiere nach d. Befruchtung	Grösse der Larven und Frösche in Millimetern					Bemerkungen
	Kontrolltiere der Kultur D_2					
	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5	
12 Tage	12/3,5 (0)	13/3,5 (0)	13/4 (0)	14/4,5 (0)	13/4 (0)	
20 „	15/5 (0)	17/5,5 (0)	16/5 (0)	16/5 (0)	17/5,5 (0)	
25 „	19/6,5 (0)	20/7 (0)	20/7 (0)	19/6,5 (0)	18/6 (0)	
32 „	25/9 (4)	23/8 (0)	27/9 (6)	24/8 (4)	26/9 (4)	
40 „	30/11 (10)	31/12 (12)	32/12 (10)	32/12 (14)	30/11 (12)	
50 „	36/12 (22)	37/13 (20)	38/13 (18)	39/13 (20)	35/12 (18)	
54 „	39/13 (30)	38/13 (30)	38/13 (32)	39/13 (28)	39/13 (30)	
58 „	39/13 (36)	41/13 (36)	40/13 (38)	40/13 (40)	39/13 (38)	
62 „	40/13 (40)	41/13 (38)	40/13 (38)	41/13 (40)	41/13 (40)	
67 „	28/13 (40)	30/13 (38)	26/13 (38)	24/13 (42)	32/14 (38)	Beginnende Metamorphose.
71 „	20/14 (40)	16/13 (40)	18/14 (40)	18/14 (40)	18/14 (38)	Auf dem Wege d. Metamorphose.
75 „	18/14 (38)	14/14 (40)	16/14 (40)	16/14 (42)	16/14 (38)	Vollendete Metamorphose.
78 „	—	—	—	—	—	
81 „	—	—	—	—	—	
83 „	—	—	—	—	—	
86 „	—	—	—	—	—	
90 „	—	—	—	—	—	
94 „	15/15 (40)	15/15 (42)	15/15 (42)	15/15 (42)	15/15 (42)	
98 „	—	—	—	—	—	
103 „	—	—	—	—	—	

Dieser Masse Durchschnittswerte ergibt

Tabelle XI.

Alter der Tiere nach der Befruchtung	Durchschnittsgrösse der Larven und Frösche in Millimetern				Bemerkungen
	Versuchstiere der Kultur D_2	†	Kontrolltiere der Kultur D_2	†	
12 Tage	10/3 (0)	8	13/4 (0)	3	
20 „	13/4 (0)	0	16/5 (0)	1	
25 „	15/5 (0)	0	19/6,5 (0)	1	
32 „	18/6 (0)	0	25/9 (4)	0	
40 „	20/7 (0)	0	31/12 (12)	2	
50 „	22/8 (St.)	0	37/13 (20)	2	Hier Änderung der Temperatur!
54 „	24/8 (2)	18	39/13 (30)	1	
58 „	25/8 (3)	16	40/13 (38)	0	
62 „	27/9 (5)	8	41/13 (40)	2	
67 „	29/10 (8)	9	28/13 (40)	3	Beginnende Metamorphose der Kontrolltiere.
71 „	30/10 (10)	6	18/14 (40)	2	Beginnende Metamorphose der Versuchstiere.
75 „	32/11 (14)	6	16/14 (40)	0	Vollendete Metamorphose der Kontrolltiere.
78 „	33/12 (16)	8	—	2	
81 „	35/12 (18)	4	—	0	
83 „	36/12 (18)	8	—	1	
86 „	38/13 (22)	2	—	0	
90 „	36/13 (24)	0	—	0	
94 „	28/13 (28)	2	15/15 (42)	0	
98 „	20/13 (30)	6	—	0	
103 „	16/13 (32)	5	—	0	Vollendete Metamorphose der Versuchstiere.

Entwicklungsverlauf und Mortalitätsverhältnisse bei Versuchs- und Kontrolltieren der Kultur C zeigt die folgende Tab. XII (S. 58).

In den beiden Kulturen (D_2 und C; vierte und fünfte Versuchsreihe) ergibt sich also zunächst eine wesentliche Verlangsamung der Entwicklung auf seiten der Versuchstiere bis zu dem Zeitpunkte, wo die niedrige Temperatur durch eine hohe ersetzt wurde. Von diesem Augenblick an tritt eine Beschleunigung des Wachstums ein, aber ohne dass die Geschwindigkeit der Kontrollen erreicht wird. — Deutlich ist ferner in beiden Versuchskulturen eine relative Metamorphosebeschleunigung: die Verwandlung tritt schon bei einer geringeren durchschnittlichen Gesamtlarvenlänge ein, als es bei den Kontrolltieren der Fall ist; vor allem aber beginnen eine Anzahl von Larven schon zu ganz besonders früher Zeit die Metamorphose und vollenden sie. Auf diese Weise resultieren Fröschchen, die unmittelbar nach Vollendung der Metamorphose sowohl durchschnittlich als ganz besonders in einzelnen Exemplaren kleiner sind als Normalfröschchen. Die Verwandlungsbeschleunigung ist ausgeprägter bei der Kultur C,

Tabelle XII.

Alter der Tiere nach der Befruchtung		Grösse der Larven und Frösche in Millimetern							Bemerkungen	Grösse der Larven und Frösche in Millimetern		Bemerkungen
		Versuchstiere der Kultur C (fünfte Versuchsreihe)								Kontrolltiere der Kultur C n. Tab. V (S. 36)		
bei den Versuchstieren	bei den Kontrolltieren	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5	Durchschnitt	†		Durchschnittsmasse	†	
12 Tage	7 Tage	10/3 (0)	11/3,5 (0)	10/3 (0)	9/3 (0)	10/3 (0)	10/3 (0)	6		11/3,5 (0)	1	
20 „	20 „	12/3,5 (0)	12/3,5 (0)	11/3,5 (0)	12/3,5 (0)	13/4 (0)	12/3,5	0		18/6 (0)	1	
25 „	26 „	15/5 (0)	17/5 (0)	13/4,5 (0)	15/5 (0)	15/5 (0)	15/5 (0)	0		25/9 (3)	2	
32 „	33 „	18/6 (0)	18/6 (0)	17/5,5 (0)	20/7 (2)	16/5 (0)	18/6 (0)	2		29/12 (8)	0	
40 „	39 „	20/7 (2)	18/6,5 (0)	20/7 (4)	21/7 (0)	22/7 (St.)	20/7 (St.)	0		35/12 (13)	3	
50 „	50 „	18/7 (4)	22/8 (0)	22/8 (8)	26/8 (4)	23/8 (6)	22/8 (6)	0	Hier Änderung der Temperatur!	34/13 (32)	3	Beginnende Metamorphose.
54 „	53 „	20/8 (0)	24/8 (8)	28/9 (10)	24/8 (6)	25/8 (8)	24/8 (8)	14		24/13 (34)	1	
58 „	57 „	26/9 (10)	24/8 (14)	22/8 (2)	30/9 (10)	26/9 (12)	26/9 (10)	12		15/14 (34)	1	Vollendete Metamorphose.
62 „	—	24/8 (12)	30/9 (4)	26/9 (4)	27/9 (16)	28/9 (18)	28/9 (13) [1]	10	Beginnende Metamorphose.	—	—	
67 „	66 „	28/9 (16)	20/9 (18)	32/10 (8)	24/9 (10)	28/9 (18)	28/9 (14)	4		15/14 (36)	0	
71 „	—	30/10 (18)	11/10 (16)	34/11 (8)	30/10 (20)	20/9 (16)	31/10 (16)	10		—	—	
75 „	76 „	31/10 (20)	26/9 (10)	34/11 (20)	21/10 (18)	31/10 (20)	31/10 (18)	14		15/15 (38)	1	
78 „	—	32/11 (24)	34/11 (26)	32/11 (24)	20/10 (16)	33/11 (18)	33/11 (22)	2		—	—	
81 „	—	30/11 (26)	23/11 (16)	36/12 (16)	30/11 (26)	33/11 (24)	33/11 (22)	10	Auf dem Wege der Metamorphose.	—	—	
83 „	—	31/11 (16)	34/12 (24)	36/12 (28)	24/12 (26)	33/11 (28)	34/12 (24)	8		—	—	
86 „	—	30/12 (28)	22/12 (16)	36/12 (30)	34/12 (18)	35/12 (28)	33/12 (24)	0		—	—	
90 „	—	26/12 (30)	34/12 (18)	20/12 (30)	28/12 (20)	32/12 (28)	28/12 (25)	2		—	—	
94 „	—	24/12 (32)	20/12 (22)	16/12 (30)	18/12 (30)	22/12 (18)	20/12 (26)	0		—	—	
98 „	—	14/12 (34)	14/12 (20)	16/12 (32)	13/12 (22)	14/12 (34)	14/12 (28)	0	Vollendete Metamorphose.	—	—	

1) Siehe die Anmerkung S. 36.

wo die jungen Fröschchen durchschnittlich 12 mm, vereinzelt aber nur 8—10 mm lang sind, als bei der Kultur D_2, wo diese Masse alle etwas höher liegen. Es treten aber noch weitere auffallende Merkmale auf: Die Metamorphoseperioden sind bei den Kulturen D_1 und C gegen die Norm verlängert. Sie verhalten sich wie 32 : 8 bzw. wie 36 : 7. — Die Einzelmasse in beiden Versuchskulturen sind sehr grossen individuellen Schwankungen unterworfen. — Die Entwicklung der hinteren Extremitäten bleibt zurück. — Die Mortalität ist eine bedeutende. Die extremen Abweichungen, welche die Kultur C zeigt, sind aus der Fig. 32 der Tafel VII ersichtlich. Hier handelt es sich um 62—78 Tage alte Individuen, welche spontan eingingen. Es liegt hier eine nicht leicht erklärliche Erscheinung vor, auf die wir weiter unten noch zu sprechen kommen müssen. Gleichwohl sei schon hier bedacht: Alpenfrösche — so sahen wir oben — haben eine grosse Thyreoidea mit relativ zahlreichen, wenn auch kleinen Einzelbläschen. Die sezernierende Drüsenfläche ist gross. Durch das Gegenteil fallen die Adriafrösche auf. Sie haben eine verhältnismässig kleine Thyreoidea mit wenig zahlreichen, aber grossen Follikeln. Die sezernierende Drüsenfläche ist klein. Aus diesem differierenden Verhalten kann man vielleicht den Schluss ziehen, dass in kälterer Gegend eine grössere, in wärmerer Gegend eine kleinere Thyreoidea vonnöten ist, eine Anschauung, der sich die Resultate unserer Hitzeversuche gut einfügen. Bei den Kälte-Hitzeversuchen könnte man nun folgern, dass anfangs — solange die niederen Temperaturgrade einwirkten — die Schilddrüse stark wuchs, dass sie dann aber — unter dem Einfluss der Hitze — sich verkleinern musste, weil jetzt die funktionelle Inanspruchnahme sich minderte. Es erscheint denkbar, dass bei diesem Rückbildungsprozess Stoffe frei wurden, die nunmehr in besonders hohem Masse dem Verwandlungsprozess zugute kommen mussten. Diese freiwerdenden Stoffe konnten nur für kurze Zeit — eben während des Rückbildungsprozesses der Thyreoidea — den Organismus beeinflussen. Dann aber musste die verkleinerte Schilddrüse sich durch die mannigfachen Ausfallserscheinungen bemerkbar machen.

Leider kann ich nicht beweisen, dass die Metamorphosebeschleunigung in dieser Weise zustande kommt. Der Grund liegt darin, dass ich nicht im Besitze einer genügend grossen Zahl von massgebenden Präparaten bin. Meine Serien stammen grösstenteils von Tieren, die spontan eingegangen waren, weil ich wegen der grossen Mortalität

mich scheute, lebende Larven einzulegen. Weiterhin ist zu bedenken, dass die abgestorbenen Individuen möglicherweise nur extreme Grade von Veränderungen repräsentieren. Gleichwohl seien im folgenden die gefundenen Thyreoideaveränderungen dargestellt, damit erkenntlich wird, inwieweit sie für jene Hypothese sprechen und auch aus dem Grunde, weil sie Beiträge zur Schilddrüsenphysiologie auch in anderer Beziehung zu liefern scheinen. --

Wenn die im folgenden dargestellten Veränderungen der Thyreoidea auch fast in allen Fällen sich so schnell entwickeln, dass eine Trennung der histologischen Einzelheiten nach Stadien nicht gerade natürlich erscheint, so sei dennoch die Einteilung in Stadien beibehalten: zur schärferen Betonung verschiedener Momente und nicht zuletzt der Einheitlichkeit halber.

a) Das Stadium der Wachstumshemmung.

Dieses ist nur dann deutlich, wenn die Larven den Zeitpunkt, wo die Schädigung einsetzte, eine Zeitlang überleben und die Schilddrüsen zugleich eine gewisse Resistenz zeigen, so dass nicht in kürzester Zeit schwerste Strukturveränderungen auftreten. Man findet dann völlig normal aussehende Organe, die nur insofern etwas Pathologisches haben, als sie kleiner sind und weniger Follikel auf dem Frontalschnitt zeigen, als es bei normalen Kontrolltieren der Fall ist. Hinzu kommt das Fehlen jung entstandener oder im Entstehen begriffener Follikel. So machen die Thyreoideen den Eindruck, als ob sie jüngeren Individuen angehören würden. Beispielsweise fand sich eine Larve von der Grösse 34/12 (24) (Versuchskultur C; fünfte Versuchsreihe), wo ein mittlerer Frontalschnitt nur neun Follikeldurchschnitte zeigte und wo keinerlei Spuren einer Follikelneubildung vorhanden waren. Es bestand eine Thyreoideaentwicklung, die einem Normaltier von etwa 25 mm Gesamtlänge entsprechen würde. Diese Larve mit so deutlicher Ausprägung der Wachstumshemmung bildet aber offenbar nur eine Ausnahme, wogegen kleinere Larven mit entsprechendem Verhalten häufiger sind. So fanden sich Larven von der Grösse 28/2 (18) (Versuchskultur C; fünfte Versuchsreihe) bzw. 26/9 (4) (Versuchskultur D_2; vierte Versuchsreihe), die, abgesehen davon, dass sie keine Follikelneubildung erkennen liessen, Schilddrüsen aufwiesen entsprechend einer Gesamtlarvenlänge von 24 oder 25 mm. —

Wenn nun auch das Stadium der Wachstumshemmung nicht immer so deutlich in seiner reinsten Form vorhanden ist, so ist es doch

ausnahmslos bei allen Tieren daran zu erkennen, dass die Schilddrüsen über eine gewisse Grösse oder richtiger über eine gewisse Anzahl von Follikeln auf mittleren Frontalschnitten nicht hinauskommen. Selbst in den höchst veränderten Organen kann man noch einigermassen genau die Anzahl der Einzeldrüsen erkennen und diese bleibt stets hinter der zu erwartenden Normalzahl zurück. Eine Verschiedenheit besteht nur insofern, als der Eintritt der Hemmung zu verschiedenen Zeiten fällt, so dass einige Kaulquappen ihr Thyreoideawachstum schon früh — oft zugleich mit der Temperaturerhöhung —, andere erst später einstellen. —

b) Das Stadium der schlaffen Follikel.

Als die häufigste Komplizierung der Wachstumshemmung tritt zunächst eine Veränderung der Follikelgestalt ein. Diese Veränderung ist eigentlich eine zweifache: Der Einzelfollikel wird kleiner und verliert seine Rundung. Aber es handelt sich hierbei wohl nur um ein und dieselbe Störung, die in der Weise zustande gekommen scheint, dass die Füllung der Einzeldrüsen eine Minderung erfährt. Zunächst verkleinert sich dann der der Follikel, wobei aber die Wandungen immer noch eine gewisse straffe Spannung erkennen lassen, so dass immer noch rundliche Formen vorhanden sind. Beim Fortschreiten des Prozesses wird die Füllung so mangelhaft, dass die Spannung der Wand verschwindet. So zeigen sich zunächst flachere Formen der Follikel. Nun aber sinken — meistens jedesmal nur an einzelnen Stellen — die Wandungen gegen das Zentrum zu leicht ein, wobei bogige, gewölbte Einbuchtungen entstehen. Diese können so stark werden, dass sich die gegenüberliegenden Wände berühren. So scheint es auf einigen Schnitten, als lägen zwei kleine Follikel vor. Beim Verfolgen auf weiteren Schnitten zeigt sich dann aber, dass es sich nur um eine streckenweise Wandbildung in einem Einzelfollikel handelt. In den extremsten Fällen ist die Berührung gegenüberliegender Wände eine so vollkommene, dass das Lumen völlig verschwindet und ein solider Komplex von — allerdings hochgradig veränderten — Zellen den Rest des Follikels darstellt.

Aber diesen Ausgang nimmt die Schlaffheit der Follikel nicht stets. Zu verschiedenen Zeiten können Änderungen auftreten, durch welche die mangelhafte Spannung der Wandung wieder mehr oder weniger behoben wird. Es handelt sich hierbei um weiter unten

zu schildernde Kolloidveränderungen, die zweifellos eine Volumvermehrung des Sekretes mit sich bringen können, wodurch dann mancher Follikel seiner Form nach wieder ursprünglicher wird. —

Da die Einzelfollikel sich in der geschilderten Weise stark verkleinern, wobei das Gesamtorgan weniger an absoluter Grösse verliert, ist es erklärlich, dass die Einzeldrüsen auseinandergerückt erscheinen: Stets treffen wir so eine Separation der Follikel, deren Zwischenräume ausgefüllt sind mit einem äusserst spärlichen, zellarmen Bindegewebe, das durchtränkt erscheint mit einer dünnen ödemartigen Flüssigkeit. —

c) Das Stadium der Kolloiddegeneration.

Die Schlaffheit der Follikel erschien als Folge einer veränderten Füllung. Anfangs ist diese Veränderung nur quantitativer Natur — nur erkenntlich an der Follikelgestalt —, und eine Zeitlang sind qualitative Veränderungen — wenigstens bei der mir möglichen Herstellung der Präparate — nicht erkenntlich. Dann aber zeigt sich deutlich, dass die Zusammensetzung des Sekretes von der Norm abweicht. Es fällt auf, dass seine Färbung — manchmal nach einer anfänglichen Zunahme — relativ schwächer wird, als wäre es dünnflüssiger geworden, gerade wie eine Ödemflüssigkeit, die sich schwächer färbt, wenn ihr spezifisches Gewicht abnimmt. — Weiterhin ist auffallend, dass Vakuolen entstehen, die anfangs klein und spärlich, sehr schnell grösser und zahlreich werden. Manchmal kann man genau erkennen, wann der Moment des Flüssigerwerdens eingetreten ist. Man sieht dann ein zentrales, dunkel gefärbtes Kolloid, das von einem peripheren blassroten schaumigen Ring umgeben scheint. In anderen Follikeln findet sich nur blass gefärbtes Sekret mit grossen blasigen Vakuolen. Weitere Veränderungen scheinen nun in der Weise aufzutreten, dass das Kolloid immer dünnflüssiger wird, womit zugleich eine leichte Raumvermehrung (oben erwähnten wir sie schon und machten sie für eine sekundär wieder stärkere Spannung der Follikelwand verantwortlich) verknüpft ist. Je dünner aber das Kolloid wird, desto grösser werden die Einzelvakuolen, wobei sie zugleich undeutlicher erscheinen, indem sie sich nicht mehr so gut vom jetzt blassrosarot gefärbten Sekret abheben. Schliesslich ist das Kolloid mit Eosin überhaupt nicht mehr tingibel, und von Vakuolen ist dann naturgemäss auch nichts mehr zu sehen.

So resultieren Follikel, die lediglich aus einem Zellmantel bestehen, die aber bar sind jeden färberisch sichtbaren Inhalts. — Was

den zeitlichen Beginn der Kolloidveränderungen anbetrifft, so ergibt sich schon aus dem Gesagten, dass diese in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle früh, kurz nach dem Eintreten der Hitzetemperaturen, auftreten. Die Schnelligkeit, mit der sie fortschreiten, ist individuell etwas verschieden, aber nur in Ausnahmefällen zeigen sich die Schilddrüsen so resistent, dass das Kolloid — meistens dann unter Eindickungszeichen — längere Zeit die hohen Temperaturen erträgt, ohne auf sie mit Veränderungen zu reagieren.

d) Das Stadium der Epitheldegeneration.

Da das Kolloid ein Produkt der Follikelepithelien ist, erscheint es erklärlich, dass diese entsprechend den Sekretveränderungen eine pathologische Struktur aufweisen. Wir müssen eine solche eigentlich eher erwarten, als wir den Beginn der Kolloiddegeneration feststellen können. Das ist aber nicht der Fall — offenbar deshalb, weil die angewandte Untersuchungsmethodik nicht erlaubt, den ersten Beginn der Epitheldegeneration zu erkennen. Diese wird erst deutlich, wenn die Follikel schlaff sind, wenn also die Kolloidveränderungen bereits manifest geworden sind. Die Epithelien verändern sich zunächst in der Weise, dass der Kern pyknotisch wird. Zunächst verkleinert er sich, wobei er schon durch seine dunklere Färbung von den Normalzellkernen differiert. Die Struktur ist verwischt und bald gar nicht mehr zu erkennen. Inzwischen hat die Kernverkleinerung weitere Fortschritte gemacht, und zwar in der Weise, dass sie hauptsächlich nur in einer Dimension auftritt. So entstehen schmale, etwas scharfkantige, manchmal kommaförmige Gebilde, die sich sehr scharf von den normalen grossen rundlichen Kernen unterscheiden, und die eine gewisse Ähnlichkeit haben mit den von Hürthle[1]) und Langendorff[2]) bei der „Schmelzung" beschriebenen Veränderungen. — Die Störungen der Protoplasmastruktur sind sekundärer Art. In dem gleichen Masse, wie der Kern kleiner wird, legt sich auch das Protoplasma enger um ihn. Liegt nun eine atrophierende Epithelzelle zwischen zwei unversehrten Zellen, so finden sich auf einem Querschnitt durch die Follikelwand manchmal rosenkranzähnliche Figuren: normal breite Zellen mit

1) Hürthle, Beiträge zur Kenntnis der Sekretionsvorgänge in der Schilddrüse. Pflüger's Arch. Bd. 56. 1894.

2) Langendorff, Beitrag zur Kenntnis der Schilddrüse. Pflüger's Arch. Suppl. 1889.

grossem rundlichen Kern in Abwechslung mit stark zusammengezogenen schmalen Gebilden. Sehr oft scheint dann das Protoplasma vollkommen zugrunde zu gehen, so dass nur eine dunkelgefärbte scharfkantige und strukturlose Masse den Rest des Epithels darstellt.

Es ist auffallend, dass die beschriebenen Veränderungen immer nur bei einer Anzahl von Drüsenepithelien auftreten, wogegen andere nicht die geringste Störung erkennen lassen. Hat eine solche aber einmal eingesetzt, so scheint sie sich in allerkürzester Frist weiter zu entwickeln, so dass man meistens normale Epithelien neben völlig zerstörten findet. Die Epithelveränderungen eines Follikels machen nun lediglich in der Weise Fortschritte, dass die Anzahl der pathologischen Einzelepithelien zunimmt: anfangs sieht man oft nur ein oder zwei zerstörte Epithelien mit 10—12 oder noch weit mehr völlig normalen Elementen die Zirkumferenz des Follikels bilden; dann wird die Anzahl normaler Gebilde immer kleiner, bis — in den extremen Fällen — diese als seltene Ausnahme zwischen einer grossen Menge zerstörter Zellen liegen.

Sind die Epithelveränderungen so weit fortgeschritten, dann sind auch fast stets die anderen, vorher beschriebenen pathologischen Merkmale so ausgebildet, dass nunmehr

e) Das Stadium der zerstörten Follikel

vorliegt: Die Schlaffheit der Follikel hat beständig zugenommen. Gegenüberliegende Wandungen der stark verkleinerten Follikel liegen in ausgedehnter Berührung aneinander. Ein Lumen ist nur stellenweise vorhanden. Wo es noch besteht, ist es frei von jeglichem gefärbten Inhalt.

Die Epithelien sind grösstenteils völlig degeneriert: So stellt ein Haufen verklumpter Kerne, die in ihrer Lage nur undeutlich eine follikuläre Anordnung erkennen lassen, untermischt mit einsamen Normalepithelien, den Rest eines Follikels dar.

3. Hitze-Kälteversuche.

Sechste Versuchsreihe: Versuche an Adrialarven.

Als Versuchsobjekte dienten Larven der Kultur D_2. Ein Teil des frisch abgelegten Laichs D_2 wurde in Wasser von 18° C. gebracht. Nachdem die Larven die Eihüllen verlassen hatten, wurden 200 Exemplare separiert und noch 1 Tag bei der gleichen Temperatur belassen.

Tabelle XIII.

Alter der Tiere nach der Befruchtung		Grösse der Larven und Frösche in Millimetern							Bemerkungen	Grösse der Larven und Frösche in Millimetern		Bemerkungen
		Versuchstiere der Kultur D_2								Kontrolltiere der Kultur D_2 n. Tab. XI (S. 57)		
bei den Versuchstieren	bei den Kontrolltieren	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5	Durchschnitt[1])	†		Durchschnittsmasse	†	
12 Tage	12 Tage	10/3 (0)	11/3,5 (0)	11/3,5 (0)	10/3 (0)	9/3 (0)	11/3,5 (0)	10		13/4 (0)	3	
19 „	20 „	17/5,5 (0)	13/4 (0)	15/5 (0)	14/4,5 (0)	16/5 (0)	15/5 (0)	4		16/5 (0)	1	
25 „	25 „	19/6,5 (0)	17/5,5 (0)	18/6 (0)	20/7 (0)	16/5 (0)	18/6 (0)	8		19/6,5 (0)	1	
30 „	32 „	20/7 (0)	16/6 (0)	19/6,5 (0)	24/8 (0)	21/7 (0)	20/7 (0)	0		25/9 (4)	0	
36 „	—	26/8 (0)	20/7 (0)	22/8 (0)	20/7 (0)	21/7 (0)	22/8 (0)	1	Hier Änderung der Temperatur!	—	—	
42 „	40 „	28/9 (0)	27/9 (0)	23/8 (0)	27/9 (0)	31/9,5 (0)	27/9 (0)	3		31/12 (12)	2	
49 „	50 „	30/10 (St.)	30/10 (St.)	26/8 (0)	34/11 (St.)	29/9,5 (0)	30/10 (St.)	1		37/13 (20)	2	
55 „	54 „	34/12 (St.)	36/12 (4)	33/11 (St.)	30/10 (6)	33/11 (4)	33/11 (4)	2		39/13 (30)	1	
60 „	58 „	35/12 (8)	33/11 (6)	39/13 (0)	36/12 (4)	36/12 (8)	36/12 (6)	2		40/13 (38)	0	
—	62 „	—	—	—	—	—	—	—		41/13 (40)	2	
68 „	67 „	38/13 (12)	36/12 (4)	42/14 (6)	40/14 (12)	34/12 (8)	38/13 (8)	1		28/13 (40)	3	Metamorphosebeginn.
72 „	71 „	—	—	—	—	—	—	—		18/14 (40)	2	
75 „	75 „	41/14 (12)	44/14 (10)	36/12 (12)	40/14 (4)	40/14 (10)	40/14 (10)	0		16/14 (40)	0	Metamorphosevollendung.
80 „	—	42/14 (16)	43/14 (14)	44/14 (8)	42/14 (14)	38/13 (16)	42/14 (14)	2		—	—	
84 „	—	43/15 (16)	40/14 (22)	46/15 (10)	42/14 (22)	23/15 (20)	43/15 (18)	3	Metamorphosebeginn.	—	—	
89 „	—	45/16 (14)	34/15 (16)	40/14 (26)	45/16 (18)	46/15 (24)	44/15 (20)	0		—	—	
95 „	94 „	28/16 (18)	44/16 (30)	38/16 (20)	45/16 (26)	44/16 (28)	45/16 (24)	2	Auf dem Wege der Metamorphose.	15/15 (42)	3	
98 „	—	30/16 (30)	26/16 (30)	22/16 (28)	24/16 (32)	28/16 (30)	26/16 (30)	2		—	—	
108 „	—	18/16 (38)	20/16 (36)	18/16 (20)	18/16 (38)	26/16 (40)	20/16 (34)	0		—	—	
116 „	—	20/16 (44)	16/16 (26)	18/16 (42)	18/16 (36)	18/16 (42)	18/16 (38)	2	Metamorphosevollendung.	—	—	

1) Vgl. die Anmerkung S. 36.

Dann wurde diese innerhalb von 2 Tagen auf 31,5° heraufgebracht. Hierbei ging eine grössere Anzahl von Tieren ein. Bei dieser Temperatur von 31,5° verblieben nun die Larven, bis sie im Durchschnitt eine Gesamtlänge von 22 mm erreicht hatten. Dann wurde die Temperatur schnell (im Verlaufe von 24 Stunden) auf 10° herabgesetzt. Als Kontrollkultur dienten die Normaltiere der vierten Versuchsreihe (D_2). —

Das Wachstum und der Verlauf der Metamorphose boten pathologische Veränderungen dar. Im einzelnen ergeben sich die Abweichungen von der Norm aus der vorstehenden Tabelle XIII (S. 65).

Es zeigt sich auch hier, dass das Wachstum der Versuchstiere gegenüber dem der Kontrollen verlangsamt ist. Hierzu kommen weiterhin die grossen individuellen Verschiedenheiten der Einzelmasse bei den Versuchstieren, die nur insofern etwas Einheitliches darstellen, als die hinteren Extremitäten fast überall wesentlich kürzer sind, als es normal ist. Dementsprechend ist auch die Metamorphose verzögert: Bei den Kontrollen dauert das Larvenleben 75 Tage, wogegen die Versuchstiere erst nach 106 Tagen zu Landtieren werden. Einige Larven metamorphosieren allerdings nicht unwesentlich früher (jedoch stets später als die Kontrolltiere), und so besteht eine Metamorphoseperiode von 22 Tagen gegenüber 8 Tagen bei den Kontrollen. Die Verspätung der Verwandlung bringt es mit sich, dass die frischmetamorphosierten Fröschchen dieser Versuchsreihe grösser sind als die jungen Normalfröschchen. Dabei sind sie dicker und plumper.

Die Schilddrüsen zeigen auch in dieser Versuchsreihe auffallende und eigentümliche Veränderungen. Bei deren Erkennung ist zu bedenken, dass bei 22 mm langen Larven die mittleren Frontalschnitte durch die Thyreoidea im Durchschnitt nur vier bis fünf Follikel aufweisen. Ganz entsprechend den reinen Hitzeversuchen (s. oben!) finden wir also auch hier anfangs (unter der Einwirkung der Temperatur von 31,5°) eine Wachstumshemmung der Schilddrüse mit verminderter sagittaler Längenausdehnung und Durchschnittsanzahl sowie Durchschnittsdurchmesser der Follikel. Da aber die Hitzegrade nur kurze Zeit einwirken, werden die Differenzen gegenüber den Normallarven hier nicht so gross, und die bei reinen Hitzekulturen später einsetzenden weiteren regressiven Veränderungen treten nicht auf, indem bei der veränderten Temperatur ein Umschlag der Entwicklung ins Entgegengesetzte eintritt. Die regressive Schilddrüsen-

metamorphose wird so gewissermassen zu einer progressiven, wie wir das im einzelnen sogleich betrachten wollen.

Wir beginnen mit der Darstellung der progressiven Entwicklung bei dem Augenblick, wo die Kältetemperaturen einsetzten, wo also die Larven etwa 22 mm lang waren. In dieser Zeit sind die Thyreoideen, wie schon betont, etwas kleiner als normal und haben nicht nur kleinere Follikel, sondern sie haben, gleichsam als Erbe aus der Hitzeepoche die Neigung mitgebracht, auch die jungen Follikel kleiner auszubilden, als wir es bei den Normaltieren erwarten dürfen. Von dieser Eigentümlichkeit abgesehen, finden sich aber noch weitere Veränderungen, die wieder nach Stadien geschildert werden mögen.

a) Das Stadium der erhöhten Epithelien.

Zuerst sieht man inmitten normal epithelisierter Follikel ein einzelnes Bläschen, das durch die Form seiner Epithelzellen auffällt. Aus den normalerweise niedrigen Gestalten sind hochkubische, oder gar hochzylindrische Gebilde geworden mit wohlerhaltenem rundlichen oder seltener länglichen Kern. Übergangsformen konnte ich nicht beobachten: die einheitlich hohen Zellen jenes einen Follikels stehen im schärfsten Gegensatz zu den übrigen normalwandigen. Auffallend ist ferner das Verhalten des Kolloids in einem solchen Einzelbläschen, durch das es sich gleichfalls scharf von den anderen abhebt. Aber auf diese Veränderungen werden wir erst weiter unten zu sprechen kommen. — Der Prozess der Epithelerhöhung schreitet nun in der Weise fort, dass die Anzahl der hochepithelisierten Follikel schnell zunimmt, bis dass nach ziemlich kurzer Zeit das ganze Organ einheitlich nur aus hohen Drüsenzellen besteht. Ist das der Fall, so kann man sehr wohl die allmähliche Ausbildung noch höherer Grade beobachten, wie das an den verhältnismässig schwach vergrösserten Figuren 16, 17, 18 und 19 der Tafel IV erkenntlich ist. —

Während also, wie betont, der Kern der Epithelien völlig normal erscheint, lässt das Protoplasma Veränderungen erkennen. Es treten zuerst kleine, dann schnell grösser werdende Vakuolen auf, die wie lichte Tröpfchen aussehen und das Substrat wabig erscheinen lassen. Diese Vakuolen finden sich vor allem zentralwärts vom Kern nach dem Lumen zu, wo das Protoplasma ihn breiter umsäumt als peripherwärts: der Kern scheint etwas basalwärts gerückt.

b) Das Stadium der Kolloiddegeneration.

Es war schon bemerkt worden, dass das Sekret eines hochepithelisierten Follikels sich von normalem Kolloid unterscheidet. Diese Veränderungen befallen gleichfalls in kurzer Zeit das ganze Organ und bestehen im einzelnen in folgendem:

Das bisher feingekörnte, ziemlich intensiv färbbare, also offenbar dickflüssige Kolloid — wie es unter der Einwirkung der Hitzetemperatur entstanden ist — zeigt plötzlich, und etwa zu derselben Zeit, wo die Epithelien als hochkubische und hochzylindrische Elemente auffallen, Bildung von Vakuolen, die anfangs mässig gross und scharf von der Umgebung differenziert erscheinen, die aber sehr schnell wesentlich grösser und dabei immer undeutlicher werden. Es scheint die Entstehung der Vakuolen mit ihren Veränderungen ein Ausdruck dafür zu sein, dass das sezernierte Kolloid einer rapiden Verflüssigung anheimfällt. Infolge dieses Verflüssigungsprozesses wird das spezifische Gewicht des Sekrets immer geringer, und nimmt die Färbbarkeit ständig ab. So finden sich dann in den Follikeln bald nur mehr ganz blassrosarote schaumige Massen, welche das Lumen nur zum Teil erfüllen. Schnell nimmt die Füllung weiter ab bis — zunächst in einzelnen Follikeln — überhaupt kein färberisch zur Darstellung kommendes Sekret mehr vorhanden ist. Bald — durchschnittlich bei 25—27 mm langen Larven — sind so alle Follikel scheinbar kolloidfrei, und nur selten bleiben in wenigen Einzeldrüsen letzte Reste eines grossschaumigen Sekrets länger — bis zu einer Larvenlänge von 32 oder 33 mm — erhalten. In diesem Zustande der Kolloidfreiheit verbleiben die Organe während der ganzen folgenden Zeit ihres Bestehens. Aber es entsteht die Frage, ob die Follikel zu dieser Zeit wirklich bar jeden Inhalts sind — entsprechend dem Unvermögen, ihn färberisch (mit Eosin) zur Geltung kommen zu lassen. In dieser Beziehung erscheint die Annahme gerechtfertigt, dass man diese Frage wohl verneinen muss. Zunächst machen die Follikel ihrer Form nach keineswegs den Eindruck, als ob sie vollkommen leer wären. Sie sind wohl etwas kleiner, als es der Norm entspricht, aber die Wandungen sind (wenigstens lange Zeit) stets straff gespannt, was offenbar auf eine Füllung hindeutet. Dann aber erscheint es dem Veränderungsprozess des Kolloids vollkommen zu entsprechen, dass bei der ständigen Abnahme des spezifischen Gewichts ein Zustand erreicht werden muss, wo er wenig höher als 1 ist. Es ist dann mit Eosin

nicht mehr tingibel, kann aber in der stark verdünnten Form deshalb dennoch vorhanden sein. Manchmal gewinnt man sogar aus der starken Spannung der Drüsenwand den Eindruck, als ob die Füllung der Follikel quantitativ vermehrt sei — allerdings nur eine Zeitlang. Dann gesellt sich zum Schluss zu der qualitativen Minderwertigkeit manchmal eine quantitative, durch die in derselben Weise, wie wir es oben schon häufiger sahen, die Einzelfollikel ihre Rundung verlieren, die Drüsenwandungen an einer oder an mehreren Stellen leicht gegen das Zentrum zu einsinken, bis gegenüberliegende Wände sich fast berühren. Aber diese Erscheinungen, die wir in früheren Versuchsreihen als Stadium der schlaffen Follikel genauer beschrieben, gewinnen in dieser Versuchsreihe nirgends grössere Ausdehnungen. Sie werden verdeckt oder kompliziert durch das nunmehr zu beschreibende

c) Stadium der wuchernden Epithelien.

Während die soeben beschriebenen beiden ersten Stadien sich früh auszubilden beginnen — sofort bei Einsetzen der niedrigen Temperaturen — nimmt die Wucherung der Epithelien viel später, nachdem die zuvor ausgebildeten histologischen Veränderungen einige Zeit unverändert fortbestanden haben, ihren Anfang. Die Vermehrung der sezernierenden Elemente — um eine solche handelt es sich —, deren Beginn etwa bei einer Larvenlänge von 38—40 mm einsetzt, ist durch zwei verschiedene Formen charakterisiert, die etwa zu gleicher Zeit in Erscheinung treten: durch eine intrafollikuläre Wucherung der Drüsenepithelien und durch Bildung interstitieller neuer Follikel. Bei der ersten Form der Epithelvermehrung beginnt das Drüsenepithel zentralwärts gerichtete papilläre Zellkomplexe auszubilden, die in kurzer Zeit wesentlich dazu beitragen, das regelmässige Bild der Einzelfollikel in der Weise zu verändern, dass eine auffallende Unregelmässigkeit entsteht, bis bald ein einigermassen rundes Drüsenbläschen überhaupt nicht mehr vorhanden ist. Es resultiert so das aus der menschlichen Pathologie bekannte Bild der polymorphen Follikel. Dieser Polymorphismus wird noch erhöht durch die Wucherung des interfollikulären Epithels. Zwischen den Einzelfollikeln — vor allem zwischen den mehr zentral gelegenen — entstehen zunächst kleinere solide Zellkomplexe, die manchmal nach längerer Dauer ihres Bestehens kleine Lumina erkennen lassen. Diese können dann schnell grösser werden, und es resultieren rund-

liche Follikel, deren Einzelepithelien aber das Bestreben zu haben scheinen, die Follikel nicht zur normalen Grösse ausbilden zu können und die im übrigen die gleichen Veränderungen aufweisen, die wir oben bei den älteren Bläschen beschrieben haben. — In der Mehrzahl der Fälle kommt es aber nicht zur Ausbildung eines regulären Lumens, sondern nur schmale Spalten sind es, die an einen Drüsenhohlraum erinnern. So entstehen englumige Schläuche, die sich manchmal verzweigen und die in anderen Fällen in Kommunikation treten mit den älteren, jetzt vielgestaltigen Follikeln. — In wieder anderen Fällen entsteht im interfollikulär gewucherten Epithel überhaupt kein Hohlraum. Es bleibt ein kompakter Zellkomplex bestehen, ohne auch nur einigermassen eine Drüsengestalt anzunehmen. —

Eine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes findet nicht statt; aber die Wucherung interstitieller Epithelien genügt, um die älteren Follikel, die man an ihrer Grösse von den fast stets schlechter ausgebildeten jungen Einzeldrüsen unterscheiden kann, so auseinanderzudrängen, dass die Organgrösse im ganzen nicht unbeträchtlich gegen die Norm vermehrt ist. Da die Wucherung der interstitiellen Epithelien vor allem, wenn auch nicht lediglich, in den zentralen Partien der Schilddrüse sich einstellt, so entsteht eine Thyreoidea mit polymorphen, teilweise vergrösserten, voneinander separierten peripheren Follikeln, die im wesentlichen ein in Wucherung begriffenes, in mehr oder weniger vollkommener Form junge Follikel bildendes zentrales Epithel umschliessen. (Vgl. Taf. IV Fig. 20.)

Die so vorhandene Unregelmässigkeit des Gesamtbildes wird nun noch in einigen wenigen Fällen erhöht durch ein eintretendes

d) Stadium der konfluierenden Follikel.

Es war schon gesagt worden, dass die spaltdurchzogenen interstitiellen Epithelkomplexe in einigen Fällen sich verzweigen, dass also sich neubildende Follikel gegenseitig in Kommunikation treten, und dass derartige junge Einzeldrüsen in einen älteren Follikel münden können. Derartige Bilder sind sehr häufig. Viel seltener sind demgegenüber Fälle, wo es zu einer Konfluenz zweier oder mehrerer ausgebildeter und durch intraglanduläre Epithelsprossung bereits unregelmässig gewordener Follikel kommt. Aber da derartige Prozesse, die im übrigen in ganz derselben Weise verlaufen, wie wir es oben genauer beobachtet haben, doch manchmal — vor allem bei grösseren Larven — vorkommen, seien sie an dieser Stelle nicht übergangen.

In kurzer Zeit reisst so die Wandung benachbarter Follikel ein, die stehengebliebenen Reste der Durchbruchspforte retrahieren sich, und es entsteht ein ausnehmend grosses Bläschen von anfangs girlandenförmiger Gestalt. Unter Verwischung der die Entstehungsweise charakterisierenden Form wird die Einzeldrüse nur schnell kleiner, bis dass sie kaum mehr von nicht konfluierten Follikeln differiert. Auf diese Weise kann das ganze Organ wesentlich gegen die Norm verkleinert werden, und bei der Schnelligkeit, mit der die Konfluenz verläuft, zeigt manchmal nur das Vorkommen einiger weniger im Zusammenfliessen begriffener Einzeldrüsen uns an, dass eine auffallend kleine Thyreoidea bei älteren Tieren höchstwahrscheinlich zahlreichen bereits konfluierten Follikeln ihre Entstehung verdankt. (Vgl. Taf. IV Fig. 21.)

Fassen wir die beobachteten Bilder dieser Versuchsreihe zusammen, so zeigt sich, dass nach Austausch der Hitzetemperatur gegen die niedrigen Wärmegrade zunächst die Epithelien der Follikel wesentlich höhere Formen annehmen, dass eine Kolloidveränderung in der Weise eintritt, dass es sich so stark verflüssigt, bis es mit Eosin nicht mehr färbbar ist, dass dann in diesem Zustande das Organ eine Zeitlang verbleibt, um sich endlich von neuem dadurch weiter zu verändern, dass die Follikelepithelien papilläre Wucherungen ins Lumen hinein beginnen und dass aus interfollikulären gewucherten Zellkomplexen mehr oder minder normale neue Follikel entstehen, wobei in einigen Fällen durch Konfluenz peripherer Einzeldrüsen die Zahl dieser sowie die Grösse des Gesamtorgans abnimmt.

Siebente Versuchsreihe: Versuche an deutschen Larven.

Als Versuchsobjekte dienten Larven der Kultur A_3. Es wurde ein Teil des frischabgelegten Laichs A_3 in Wasser von 18° C. gebracht. Nachdem die Larven ausgeschlüpft waren, verblieben etwa 200 Exemplare bei dieser Temperatur. Dieses wurde die Kontrollkultur der siebenten Versuchsreihe (A_3). Weitere 200 frischausgeschlüpfte Larven verblieben nur noch 1 Tag bei 18° C. Dann wurden sie separiert, und die Kulturflüssigkeit wurde innerhalb von 2 Tagen auf eine Temperatur von 30° C. gebracht. Bei solch hohen Wärmegraden wurden sie gezogen, bis sie eine Gesamtlänge von 22 mm erreicht hatten. Dann wurde die Temperatur im Laufe von 24 Stunden auf 8—10° C. herabgesetzt. Bei dieser Temperatur verblieben sie bis zum Schluss des Versuches. — Das Wachstum

Tabelle XIV.

Alter der Tiere nach d. Befruchtung	Grösse der Larven und Frösche in Millimetern					Bemerkungen
	Versuchstiere der Kultur A_3					
	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5	
12 Tage	14/4,5 (0)	14/4,5 (0)	13/4 (0)	15/5 (0)	14/4,5 (0)	
18 „	15/5 (0)	17/5,5 (0)	19/6,5 (0)	18/6 (0)	17/5,5 (0)	
25 „	17/5,5 (0)	23/7 (0)	20/7 (0)	20/7 (0)	19/6,5 (0)	
31 „	22/8 (0)	20/7 (0)	19/6,5 (0)	23/8 (0)	25/8 (0)	Hier Änderung der Temperatur!
35 „	24/8 (0)	25/8 (0)	25/8 (0)	28/8,5 (0)	22/8 (0)	
40 „	27/9 (0)	27/9 (St.)	24/8 (St.)	30/9 (St.)	26/8,5 (St.)	
46 „	30/10 (St.)	29/9,5 (0)	28/9 (St.)	30/10 (St.)	33/10 (St.)	
50 „	—	—	—	—	—	
57 „	32/11 (2)	28/10 (0)	32/11 (4)	33/11 (4)	35/11 (4)	
61 „	—	—	—	—	—	
65 „	34/12 (2)	30/11 (8)	33/11 (6)	35/12 (8)	37/12 (4)	
70 „	36/12 (8)	40/13 (6)	36/12 (4)	32/12 (4)	35/12 (8)	
76 „	42/14 (4)	34/12 (8)	38/13 (8)	38/13 (4)	38/13 (6)	
81 „	34/12 (8)	39/13 (16)	41/13 (6)	38/13 (8)	38/13 (4)	
85 „	41/14 (8)	43/14 (12)	41/14 (6)	36/12 (10)	40/14 (12)	
92 „	40/14 (12)	44/14 (10)	41/14 (12)	38/13 (8)	44/14 (16)	
95 „	41/14 (12)	41/14 (12)	38/14 (16)	44/14 (10)	41/14 (10)	
100 „	38/14 (16)	46/15 (10)	42/14 (18)	41/14 (18)	43/15 (18)	Beginnende Metamorphose.
104 „	44/15 (16)	46/14 (20)	43/14 (18)	43/14 (20)	32/14 (16)	Auf dem Wege der Metamorphose.
110 „	28/14 (22)	36/15 (20)	30/14 (20)	42/15 (22)	32/14 (24)	
114 „	22/15 (30)	36/15 (20)	20/15 (32)	24/14 (22)	28/15 (26)	
118 „	20/15 (30)	18/15 (34)	22/15 (22)	19/15 (28)	21/15 (36)	
125 „	17/15 (40)	18/15 (34)	19/15 (32)	16/15 (40)	18/15 (34)	Vollendete Metamorphose.

(Fortsetzung.)

Alter der Tiere nach d. Befruchtung	Grösse der Larven und Frösche in Millimetern					Bemerkungen
	Kontrolltiere der Kultur A_3					
	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5	
12 Tage	14/4,5 (0)	13/4 (0)	12/4 (0)	12/4 (0)	13/4 (0)	
18 „	15/5 (0)	19/6,5 (0)	17/5,5 (0)	16/5 (0)	18/6 (0)	
25 „	18/6 (0)	22/8 (0)	20/7 (0)	19/6,5 (0)	20/7 (0)	
31 „	22/8 (4)	24/8 (2)	26/8,5 (0)	24/8 (St.)	22/8 (2)	
35 „	30/10 (6)	26/8,5 (6)	28/10 (8)	28/10 (8)	27/9 (12)	
40 „	32/12 (12)	30/10 (10)	34/12 (12)	29/9,5 (14)	31/10 (12)	
46 „	37/13 (16)	35/12 (20)	36/13 (18)	38/13 (18)	34/12 (18)	
50 „	39/13 (22)	41/14 (27)	40/13 (26)	40/13 (22)	40/13 (24)	
57 „	36/13 (34)	34/13 (38)	36/13 (36)	36/14 (36)	38/13 (36)	Beginnende Metamorphose
61 „	24/13 (38)	20/12 (38)	28/14 (32)	22/14 (36)	26/13 (36)	
65 „	15/14 (40)	16/14 (40)	17/14 (36)	16/14 (38)	16/14 (36)	Vollendete Metamorphose.
70 „	—	—	—	—	—	
76 „	—	—	—	—	—	
81 „	15/14 (40)	15/15 (36)	15/14 (36)	14/14 (38)	15/15 (40)	
85 „	—	—	—	—	—	
92 „	—	—	—	—	—	
95 „	—	—	—	—	—	
100 „	—	—	—	—	—	
104 „	—	—	—	—	—	
110 „	—	—	—	—	—	
114 „	—	—	—	—	—	
118 „	—	—	—	—	—	
125 „	—	—	—	—	—	

sowie der Metamorphoseverlauf waren verändert. Die Abweichungen von der Norm ergeben sich aus der nebenstehenden Tabelle XIV (S. 72).

Aus dieser Übersicht ergeben sich nun die folgenden Durchschnittswerte, die auch die Sterblichkeitsverhältnisse innerhalb der Kulturen an den verschiedenen Daten erkennen lassen.

Tabelle XV.

Alter der Tiere nach der Befruchtung	Durchschnittsgrösse der Larven und Frösche in Millimetern				Bemerkungen
	Versuchstiere der Kultur A_3	†	Kontrolltiere der Kultur A_3	†	
12 Tage	14/4,5 (0)	8	13/4 (0)	2	
18 „	17/5,5 (0)	6	17/5,5 (0)	2	
25 „	20/7 (0)	2	20/7 (0)	1	
31 „	22/8 (0)	0	24/8 (2)	2	Hier Änderung der Temperatur bei den Versuchstieren!
35 „	25/8 (0)	2	28/10 (8)	0	
40 „	27/9 (St.)	1	32/12 (12)	0	
46 „	30/10 (St.)	1	36/13 (18)	2	
50 „	—	—	40/13 (24)	2	
57 „	32/11 (3)	2	36/13 (36)	1	Beginnende Metamorphose bei den Kontrolltieren.
61 „	—	—	24/13 (36)	0	
65 „	34/12 (6)	0	16/14 (38)	1	Vollendete Metamorphose bei den Kontrolltieren.
70 „	36/12 (6)	2	—	—	
76 „	38/13 (6)	1	—	—	
81 „	38/13 (8)	1	15/14 (38)	2	
85 „	40/14 (10)	2	—	—	
92 „	41/14 (12)	0	—	—	
95 „	41/14 (12)	1	—	—	
100 „	42/14 (16)	1	—	—	Beginnende Metamorphose bei den Versuchstieren.
104 „	43/14 (18)	0	—	—	
110 „	32/14 (22)	1	—	—	
114 „	26/15 (26)	0	—	—	
118 „	20/15 (30)	0	—	—	
125 „	18/15 (34)	1	—	—	Vollendete Metamorphose bei den Versuchstieren.

Es zeigt sich, dass unter der Einwirkung der Hitzetemperatur das Wachstum der Versuchstiere (nach anfänglicher geringgradiger Beschleunigung) hinter dem der Kontrolltiere etwas zurückbleibt, dass dann unter dem Einfluss der niedrigen Temperatur dieses Zurückbleiben im Wachsen viel ausgesprochener wird. Zu dieser Wachstumshemmung kommen die Verzögerung der Metamorphose, die grossen individuellen Schwankungen der einzelnen Körpermasse, die wenig gute Entwicklung der hinteren Extremitäten und die Länge der Metamorphoseperiode (25 Tage gegenüber einer solchen von 8 Tagen bei den Kontrollen).

Nicht uninteressant ist ein Vergleich mit der Versuchskultur D_2 (sechste Versuchsreihe S. 65). Unter der Einwirkung der Hitzegrade (hier 31,5° C.) entwickelten sich die Larven der Kultur D_2 etwas langsamer als in der Kultur A_3. Die Kälte von 10° C. liess die Versuchstiere D_2 sich aber 9 Tage schneller entwickeln, als es die der Kultur A_3 unter dem Einfluss von 8—10° C. taten. —

Bei der Darstellung der Schilddrüsenveränderungen beginnen wir wieder mit dem Augenblick, wo sich die ersten Einwirkungen der Kälte zeigen, wobei wiederum zu berücksichtigen ist, dass von der Hitzeperiode her die Einzelfollikel verkleinert und infolgedessen etwas auseinandergerückt sind.

a) Das Stadium der erhöhten Epithelien.

In ähnlichem Entwicklungsverlauf, wie wir es oben bei der Kultur D_2 (sechste Versuchsreihe) sahen, tritt wiederum eine von Follikel zu Follikel fortschreitende Veränderung des Drüsenepithels ein, indem diese ihre bisher flachen Gestalten, — die unter der Einwirkung der Hitze teilweise stark ausgeprägt waren (vgl. oben die erste Versuchsreihe) — in hochkubische und hochzylindrische Formen verwandeln. Die Umwandlung schreitet schnell fort, und nach relativ kurzer Zeit besteht das ganze Organ nur mehr aus jenen hohen Drüsenepithelien. Deren Kerne zeigen wohlerhaltene Struktur und nehmen etwa die Mitte des ganzen Zelleibes ein. Das Ausweichen in die Peripherie des Follikels mit Bildung eines etwas breiteren zentralen Protoplasmasaumes, wie es sich bei der Kultur D_2 (sechste Versuchsreihe) fand, wird hier vermisst. Deshalb und hauptsächlich wohl infolge der bei sämtlichen Tieren dieser siebenten Versuchsreihe angewandten Fixierung nach Helly-Maximow sind im Präparat die protoplasmatischen Veränderungen wenig denen der Kultur D_2 ähnlich. Es finden sich nirgends Vakuolen eingelagert, aber das Protoplasma erscheint weniger kompakt, gleichsam durchsichtiger. — Entsprechend den Epithelveränderungen bestehen auch frühzeitige, im engsten Zusammenhang mit ihnen stehende Sekretstörungen.

b) Das Stadium der Kolloiddegeneration.

Die Fixierung dieser Serie nach Helly-Maximow, die das Kolloid stark schrumpfen und die Erkennung der Veränderungen schwierig macht, erlaubt nur eine wenig eingehende Darstellung der histologischen Bilder. Was man aber gleichwohl erkennen kann, ist das: die zentralen Partien des Kolloids sind

normal stark gefärbt und die Homogenität ist hier nur gestört durch feinste körnige Verdichtungsherde. Die mehr peripherwärts gelegenen Partien des Kolloids, die im übrigen durch Retraktion überall mit einem gleichmässigen Saum von der Follikelwandung entfernt sind, sind heller gefärbt, und die zentralen körnigen Verdichtungsherde werden hier vermisst. Ganz vereinzelt sieht man in der Peripherie kleine Vakuolen, wo sie stets am Retraktionsrande liegen. — Die in diesen beiden Stadien vorkommenden Bilder bleiben in der Regel einige Zeit bestehen, ohne dass weitere Veränderungen eintreten. Dann aber — manchmal relativ plötzlich, in anderen Fällen nur langsam und nacheinander — treten Erscheinungen auf, die sich charakterisieren in dem

c) Stadium der wuchernden Epithelien.

Hierbei handelt es sich wiederum um eine Vermehrung der sekretfähigen Elemente oder um eine Vergrösserung der sezernierenden Fläche. Zu einer solchen Vergrösserung hatte das Höherwerden der Epithelien schon beigetragen. Wesentlich unterstützt wird dieser Prozess aber durch die nun einsetzenden Wucherungen, die sich äussern in intrafollikulären, papillenartigen Sprossungen und in interfollikulären Neubildungen von Einzeldrüsen. Bei etwa 32 mm langen Larven zeigen sich zum ersten Male Andeutungen von papillären Wucherungen. Sie sind zunächst nur vereinzelt, um ganz allmählich — auch innerhalb eines Einzelfollikels — zahlreicher zu werden. Man sieht dann nicht selten drei und mehr neugebildete epitheliale Papillen in das Lumen hineinragen, wobei der Sockel der Papille jedesmal leicht gegen das Zentrum zu eingesunken ist. Manchmal ist diese Einsenkung so stark, dass der meist vergrösserte Follikel auf dem Querschnitt wie gelappt erscheint.

Der intrafollikulären Epithelneubildung geht parallel eine Vermehrung der entsprechenden interfollikulären Elemente. Zunächst sieht man zwischen den einzelnen Lumen Zellkomplexe liegen, die, ohne irgendwie geordnet zu sein, die Follikel auseinanderdrängen. Bald aber werden die Zellhaufen rundlich, und endlich entsteht — offenbar unter Zugrundegehen zentraler Partien — ein junger Follikel. Die neugebildeten Einzeldrüsen vergrössern sich nur langsam. Sie besitzen sofort das kubische oder hochzylindrische Epithel der älteren Follikel, und man findet sie oft in grosser Zahl auf einem einzelnen Frontalschnitt. —

Durch die Wucherung der Epithelien, zumal durch die intrafollikulären Papillenwucherungen, werden die Einzelfollikel fortschreitend einander unähnlicher: Es entstehen Bilder, die an den bei den meisten Fällen von Struma Basedowii bestehenden Polymorphismus der Follikel erinnern. Auf Taf. V Fig. 24 sieht man den Beginn der sich entwickelnden Vielgestaltigkeit der Lumina, und auch die Neubildung der Follikel hat begonnen. Auf Fig. 25 ist der Polymorphismus schon sehr deutlich. Die interfollikuläre Drüsenvermehrung ist stärker geworden. —

Haben die Thyreoideen die geschilderten Veränderungen erfahren, was im Durchschnitt bei etwa 35 mm langen Larven der Fall ist, so bleiben sie meistens dauernd bestehen. Nur in einzelnen Fällen zeigt die Thyreoidea Neigung, den Umbau noch weiter gedeihen zu lassen, wobei ihr Gesamtvolumen sich sehr schnell reduziert. Es handelt sich hierbei um Verschmelzungsvorgänge von Einzeldrüsen, die wir in dem nunmehr zu beschreibenden

d) Stadium der konfluierenden Follikel.

betrachten: Benachbarte Follikel berühren sich an einer Stelle und verkleben. Die gemeinsame Wand bricht durch, und es entsteht ein einziger vergrösserter Follikel, in den die Reste der Durchbruchspforte als sich schnell retrahierende und bald vollkommen verschwindende Zapfen hineinragen. Aber bald verkleinert sich der Follikel wieder, ohne dass er erkennen lässt, dass ein anderer Follikel in ihm aufgegangen ist. Nur scheint es manchmal, als ob die Follikelepithelien in Organen, bei denen eine Neigung zur Konfluenz vorherrscht, noch ein wenig höher würden, als sie es zuvor schon waren. —

Durch mehrfaches Zusammenfliessen benachbarter Follikel wird so das Volumen des Organes stark verkleinert, ohne dass aber dieser Verkleinerungsprozess irgendwie mit einer erkennbaren Schädigung für den Gesamtorganismus verbunden wäre: die reduzierten Thyreoideen können zeitlebens bestehen bleiben. —

Betrachten wir die Schilddrüsenveränderungen zusammenfassend, so ergibt sich: Die unter dem Einfluss der Hitzegrade entstandenen etwas kleinen Thyreoideen mit wenig zahlreichen und verkleinerten Follikeln erfahren einen in dem Augenblick der Temperaturerniedrigung einsetzenden Umbau, der sich darin charakterisiert, dass die Drüsenelemente bestrebt sind, ihre sezernierende Fläche zu ver-

grössern. Zuerst werden die Follikelepithelien auffallend hoch. Dann beginnen bald darauf Wucherungsprozesse derselben, indem sowohl intrafollikuläre papilläre Vorsprünge als auch interfollikulär junge aus der Proliferation der Epithelien entstehende Follikel sich bilden. Neben diesen Prozessen tritt schon frühzeitig eine Kolloidveränderung auf, von der sich nicht sagen lässt, ob sie eine Folgeerscheinung der Epithelveränderung darstellt, oder ob ihr eine ätiologische Bedeutung bei dieser zukommt, indem sich die Epithelien vielleicht bemühten, durch vermehrte Sekretion die Minderwertigkeit des Kolloids zu kompensieren. In dieser Beziehung braucht man sich ja nur vorzustellen, dass in der Räumeinheit von dem abgeschiedenen Sekret nur ein Bruchteil normale Beschaffenheit besitzt. Dann könnte durch vermehrte Produktion die Minderwertigkeit aufgehoben werden. Aber wir werden auf diese Frage weiter unten noch zurückzukommen haben.

Achte Versuchsreihe: Versuche an deutschen Larven.

Es wurden benutzt Larven und Frösche der Kultur A_2. Ein Teil des frisch abgelegten Laichs A_2 wurde in Wasser von 18° C. gebracht. Nachdem die Larven ausgeschlüpft waren, wurden 200 Exemlare bei dieser Temperatur als Kontrollkultur A_2 (achte Versuchsreihe) weitergezogen. 200 weitere Larven verblieben nur 1 Tag bei 18° C. Dann wurden sie separiert, und es wurde die Temperatur im Laufe von 2 Tagen auf 31,5° C. erhöht. Bei dieser Temperatur verblieben die Tiere, bis dass sie eine Gesamtlänge von 22 mm erreicht hatten. Dann wurde die Temperatur in 2 Tagen auf 8—10° C. erniedrigt, bei der sie weitergezogen wurden. —

Auch in dieser Versuchsreihe zeigten Wachstum und Metamorphoseverlauf anormales Verhalten. Die Einzelheiten ergeben sich aus der nachstehenden Tabelle XVI (S. 78).

Berechnen wir aus dieser Übersicht die Durchschnittswerte, und verzeichnen wir auch die Sterblichkeitsverhältnisse, so bekommen wir die nachstehende Tabelle XVII (S. 79).

Es zeigt sich, dass — ganz entsprechend der siebenten Versuchsreihe — das Wachstum der Versuchstiere sowohl unter dem Einfluss der Hitze, wie auch besonders unter dem der Kälte gegenüber den Kontrolltieren verzögert ist. Auch die Metamorphose ist weit hinausgeschoben, und ein Vergleich mit der Versuchskultur A_3 ergibt, dass die Hemmungen in der Kultur A_2 noch stärker sind.

Tabelle XVI.

Alter der Tiere nach d. Befruchtung	Grösse der Larven und Frösche in Millimetern — Versuchstiere der Kultur A_1					Bemerkungen	Grösse der Larven und Frösche in Millimetern — Kontrolltiere der Kultur A_2					Bemerkungen
	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5		Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5	
12 Tage	13/4 (0)	13/4 (0)	14/4,5 (0)	13/4 (0)	12/4 (0)		14/4,5 (0)	14/4,5 (0)	13/4 (0)	15/5 (0)	14/4,5 (0)	
18 „	16/5 (0)	15/5 (0)	16/5 (0)	17/5,5 (0)	15/5 (0)		17/5,5 (0)	19/6,5 (0)	20/7 (0)	18/6 (0)	16/5 (0)	
23 „	16/5 (0)	20/7 (0)	19/6,5 (0)	18/6 (0)	17/5,5 (0)		22/8 (St.)	20/7 (0)	22/8 (0)	24/8 (St.)	22/8 (St.)	
33 „	17/6,5 (0)	21/7 (0)	22/7 (0)	20/7 (0)	19/6,5 (0)		23/8 (6)	25/8 (8)	27/9 (10)	26/8,5 (8)	24/8 (6)	
38 „	18/6 (0)	24/8 (0)	24/8 (0)	21/7 (0)	23/8 (0)	Hier Änderung d. Temperatur!	28/9 (10)	26/8,5(12)	28/9 (14)	28/9 (12)	30/10 (12)	
45 „	26/8 (0)	25/8 (0)	28/9 (0)	22/8 (0)	24/8 (0)		31/10 (22)	35/12 (18)	33/11 (20)	34/12 (20)	32/11 (18)	
52 „	27/9 (0)	27/9 (0)	23/8 (0)	31/9,5 (0)	27/9 (0)		38/13 (24)	38/13 (22)	40/14 (24)	38/13 (26)	36/12 (24)	
58 „	28/9 (0)	24/8 (St.)	30/9 (St.)	30/10 (0)	26/8,5(St.)		32/11 (28)	36/12 (26)	36/12 (34)	34/13 (30)	32/11 (32)	Beginnende Metamorphose.
65 „	28/9 (4)	31/10(St.)	31/10(St.)	34/11(St.)	30/10(St.)		17/14 (38)	18/14 (34)	16/15 (36)	17/14 (38)	17/14 (36)	Vollendete Metamorphose.
72 „	32/12(St.)	32/11 (6)	32/11(St.)	38/12(St.)	35/12 (4)							
80 „	36/12 (6)	34/11 (8)	34/12 (2)	35/12 (4)	40/13 (6)		15/14 (40)	15/15 (38)	16/14 (36)	15/14 (36)	15/15 (40)	
85 „	36/12 (8)	41/13 (10)	38/13 (2)	38/13 (10)	37/13 (10)							
88 „	38/13 (10)	38/13 (8)	31/11 (4)	40/13 (16)	38/13 (12)							
93 „	36/12 (16)	42/14 (14)	40/14 (16)	40/14 (8)	42/14 (14)							
98 „	38/13 (18)	42/14 (20)	41/14 (20)	42/14 (12)	44/14 (20)							
102 „	42/14 (22)	38/13 (20)	42/14 (22)	42/14 (14)	45/14 (20)							
105 „	40/15 (22)	43/15 (26)	43/15 (16)	46/14 (30)	43/15 (28)							
110 „	47/15 (28)	34/14 (20)	42/15 (24)	43/15 (28)	44/15 (28)	Beginnende Metamorphose.						
116 „	42/16 (30)	25/16 (32)	45/16 (22)	48/16 (32)	45/16 (34)							
120 „	30/16 (34)	44/15 (34)	47/16 (32)	34/16 (26)	34/16 (36)	Auf dem Wege der Metamorphose.						
128 „	28/16 (36)	30/16 (36)	32/16 (26)	26/16 (34)	44/16 (28)							
135 „	30/16 (42)	26/16 (44)	22/17 (28)	24/16 (36)	38/16 (20)							
139 „	20/17 (42)	22/17 (24)	26/17 (28)	24/16 (34)	18/17 (42)							
143 „	18/17 (34)	18/17 (24)	20/17 (22)	17/17 (44)	18/17 (44)	Vollendete Metamorphose.						
148 „	18/17 (32)	18/17 (24)	17/17 (36)	17/17 (44)	17/17 (42)							

Tabelle XVII.

Alter der Larve nach der Befruchtung	Durchschnittsgrösse der Larven und Frösche in Millimetern[1]				Bemerkungen
	Totallänge der Larve A_3	±	Totallänge der Larve A_2	±	
12 Tage	13.4 (9)	14	14.4 (10)	1	
13 „	16.5 „	18	18.0 (8)	2	
14 „	18.8 (5)	8	22.8 (8)	2	
16 „	20.4 (5)	18	25.8 (8)	2	
18 „	22.8 (9)	14	28.0 (12)	1	Beginn der Verkürzung der Vorderextremitäten bei den Versuchstieren.
47 „	25.8 (9)	6	30.7 (10)	1	
70 „	27.9 (9)	2	32.18 (11)	1	
78 „	28.9 (8)	0	34.15 (10)	2	Beginnende Metamorphose bei den Versuchstieren.
85 „	31.10 (8)	0	17.1 (10)	0	Vollendete Metamorphose bei den Versuchstieren.
72 „	30.11 (8)	2	—	—	
80 „	30.12 (9)	0	17.14 (8)	1	
86 „	30.14 (8)	2	—	—	
88 „	30.14 (10)	0	—	—	
90 „	30.14 (9)	4	—	—	
98 „	31.14 (8)	0	—	—	
102 „	32.14 (9)	2	—	—	
108 „	40.14 (9)	1	—	—	
110 „	38.13 (9)	1	—	—	
118 „	45.18 (8)	12	—	—	Beginnende Metamorphose bei den Versuchstieren.
120 „	40.16 (9)	0	—	—	
128 „	32.16 (9)	0	—	—	
136 „	28.16 (9)	0	—	—	
139 „	20.17 (10)	2	—	—	
146 „	18.17 (8)	2	—	—	
148 „	17.17 (8)	4	—	—	Vollendete Metamorphose bei den Versuchstieren.

Ausserdem finden sich auch hier wieder die grossen individuellen Verschiedenheiten der Einzelmasse, die langsame und ungenügende Entwicklung der hinteren Extremitäten, die schwereren, plumperen Körper gegenüber den graziöseren Kontrolltieren und die Länge der Metamorphoseperiode.

An den Thyreoiden der Larven und Frösche finden sich auch in dieser Versuchsreihe Veränderungen, die denen, die sich bei den Larven der Kultur A_3 (siebente Versuchsreihe) finden, ganz ausserordentlich ähnlich sind. Es kann deshalb darauf verzichtet werden, die Bilder hier nochmals darzustellen.

Neunte Versuchsreihe: Versuche an Alpentieren.

Als Versuchsobjekte dienten Larven und Frösche der Kultur C. Ein Teil des frisch abgelegten Laichs wurde in Wasser von 18° C.

1) Vgl. die Anmerkung S. 36.

Tabelle XVIII.

Alter der Tiere nach der Befruchtung	Grösse der Larven und Frösche in Millimetern									
	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5	Tier 6	Tier 7	Tier 8	Tier 9	Tier 10
10 Tage	14/3,5 (0)	12/4 (0)	13/4 (0)	12/4 (0)	—	—	—	—	—	—
18 „	15/5 (0)	13/4 (0)	16/5 (0)	—	—	—	—	—	—	—
26 „	19/6 (0)	15/5 (0)	17/5,5 (0)	17/5,5 (0)	—	—	—	—	—	—
31 „	19/6,5 (0)	19/6,5 (0)	17/6,5 (0)	21/7 (0)	—	—	—	—	—	—
40 „	19/6,5 (0)	22/8 (0)	25/8 (0)	—	—	—	—	—	—	—
45 „	24/8 (0)	20/7 (0)	27/8 (0)	—	—	—	—	—	—	—
51 „	25/8 (0)	22/8 (0)	27/8,5 (0)	25/8 (0)	—	—	—	—	—	—
58 „	29/9 (0)	27/9 (0)	27/9 (0)	24/8 (0)	—	—	—	—	—	—
66 „	27/9 (0)	31/10 (0)	30/10 (0)	29/9 (0)	—	—	—	—	—	—
72 „	30/10 (0)	32/11 (St.)	32/11 (St.)	32/11 (0)	34/11 (St.)	—	—	—	—	—
80 „	30/10 (4)	35/12 (0)	33/11 (2)	—	—	—	—	—	—	—
91 „	36/12 (16)	38/12 (8)	33/11 (0)	—	—	—	—	—	—	—
102 „	38/13 (14)	36/12 (0)	42/14 (10)	37/13 (0)	37/13 (0)	34/11 (0)	38/13 (18)	37/13 (14)	37/13 (12)	40/13 (0)
115 „	42/14 (18)	36/12 (0)	44/15 (16)	39/14 (St.)	41/14 (20)	41/14 (14)	42/14 (0)	40/14 (0)	38/13 (0)	42/14 (22)
125 „	38/13 (St.)	40/14 (0)	44/14 (18)	42/15 (24)	45/16 (24)	41/15 (0)	45/16 (22)	45/16 (20)	44/14 (24)	—
130 „	38/13 (0)	46/16 (28)	44/15 (24)	47/17 (26)	42/14 (0)	45/16 (32)	46/15 (0)	41/14 (0)	47/16 (30)	—
136 „	30/17 (36)	42/14 (0)	28/16 (34)	32/16 (36)	36/16 (38)	41/14 (0)	43/14 (0)	34/16 (28)	—	—
142 „	40/15 (St.)	28/16 (38)	24/16 (38)	22/16 (30)	43/51 (0)	20/16 (36)	26/17 (36)	45/16 (0)	43/14 (St.)	—
155 „	22/17 (38)	42/14 (St.)	18/16 (32)	22/17 (42)	43/15 (0)	26/17 (40)	44/15 (0)	—	—	—
165 „	18/17 (38)	26/16 (40)	44/15 (St.)	22/17 (30)	46/16 (0)	45/16 (St.)	20/17 (42)	45/16 (St.)	24/17 (40)	—
182 „	19/17 (40)	45/16 (St.)	18/17 (32)	18/17 (38)	46/16 (St.)	17/17 (42)	44/15 (St.)	18/17 (42)	—	—
202 „	47/17 (St.)	46/16 (St.)	45/16 (0)	46/16 (St.)	—	—	—	—	—	—
214 „	46/16 (St.)	45/17 (St.)	44/16 (St.)	42/16 (0)	43/16 (St.)	—	—	—	—	—
225 „	38/16 (St.)	42/16 (St.)	46/17 (St.)	40/16 (0)	44/16 (St.)	—	—	—	—	—
238 „	32/16 (St.)	44/17 (St.)	40/16 (0)	38/16 (St.)	36/16 (St.)	—	—	—	—	—
245 „	28/17 (St.)	32/16 (St.)	32/16 (St.)	36/16 (0)	—	—	—	—	—	—
252 „	36/17 (0)	34/16 (St.)	32/16 (St.)	32/16 (St.)	30/16 (St.)	—	—	—	—	—

gebracht. Nachdem die Larven ausgeschlüpft waren, wurden 250 Exemplare für den Versuch separiert. Diese verblieben bis zu einer Länge von 12 mm bei der gleichen Temperatur von 18° C. Dann wurde im Laufe von 2 Tagen die Temperatur auf 31—32° C.[1]) erhöht. So wurden die Tiere weitergezogen, bis sie eine durchschnittliche Gesamtlänge von 22 mm erreicht hatten. Dann wurde die Temperatur innerhalb zweier Tage herabgesetzt auf 8—10° C. Hierbei verblieben die Tiere bis zum Schluss des Versuchs. — Als Kontrollen dienten die Normaltiere der Kultur C aus der ersten Versuchsreihe.

Das Wachstum und vor allem der Verlauf der Verwandlung war in dieser Versuchsreihe ganz besonders von der Norm abweichend. Im einzelnen ergibt sich der Entwicklungsverlauf aus der vorstehenden Tabelle XVIII (S. 80).

Es zeigt sich bei dieser Übersicht, dass die Entwicklung der Larven etwa bis zum 80. Tage nach der Befruchtung eine relativ gleichmässige ist. Das Einzelmass weicht nicht stärker vom Durchschnitt ab, als wir es bei den anderen Hitze-Kältekulturen sahen. Dann aber wird die Entwicklung weit unregelmässiger. Am 102. Tag zeigt sich schon deutlich, dass bei einer Anzahl von Individuen eine Extremitätenentwicklung ausbleibt, während sie bei einem anderen Teil der Larven schon recht lebhaft geworden ist. Die Differenzen werden nun immer auffallender. Sie lassen sich besonders dann übersehen, wenn man die Durchschnittsmasse berechnet und hierbei zwei Gruppen unterscheidet. Wir erhalten dann die nachstehende Tabelle XIX (S. 82).

Betrachten wir zunächst die Larvenentwicklung in der ersten Gruppe, so zeigt sich — ganz entsprechend, wie wir es oben schon wiederholt sahen — sowohl während der Einwirkung der Hitze, wie auch unter dem Einfluss der Kälte eine deutliche Wachstumsverlangsamung. Diese ist nur noch etwas stärker als dort. Ebenso kann auch eine Metamorphoseverzögerung — entsprechend den Kulturen D_2, A_3 und A_2 — festgestellt werden, die wiederum stärker ist als dort. So sind die frisch metamorphosierten Fröschchen grösser, als es bei den Kontrollen der Fall ist. —

1) In dieser Kultur waren einige Male Schwankungen der Hitzegrade vorhanden. Doch scheint die durchschnittliche Temperatur 31,5° C. betragen zu haben.

Tabelle XIX.

Alter d. Tiere nach der Befruchtung		Versuchskultur C				Kontrollkultur C		Bemerkungen
Versuchstiere Tage	Kontrolltiere Tage	Durchschnittsgrösse [1]	†	Gruppe I Durchschnittsgrösse	Gruppe I †	Gruppe II Durchschnittsgrösse	Gruppe II †	Durchschnittsgrösse nach Tab. V. (S. 36)	†	
10	7	12/4 (0)	12					11/3,5 (0)	1	Hier erste Änderung der Temperatur bei den Versuchstieren!
18	18	15/5 (0)	10					15/5 (0)	0	
26	24	17/5,5 (0)	13					23/8 (St.)	1	
31	30	19/6,5 (0)	18					28/10 (6)	2	
—	35	—	—					33/12 (10)	1	
40	39	22/8 (0)	5					35/12 (13)	2	Hier zweite Änderung der Temperatur bei den Versuchstieren!
45	46	24/8 (0)	0					38/13 (30)	1	
51	50	25/8 (0)	5					34/13 (32)	2	Beginnende Metamorphose der Kontrolltiere.
58	57	27/9 (0)	0					15/14 (34)	2	Vollendete Metamorphose der Kontrolltiere.
66	66	29/9 (0)	2					15/14 (36)	0	
72	76	32/11 (St.)	0					15/15 (38)	1	
80	—	33/11 (2)	1					—	—	
91	—	66/12 (8)	1					—	—	
102	—			38/13 (14)	1	37/13 (0)	0	—	—	
115	—			42/14 (18)	0	39/14 (0)	1	—	—	
125	—			44/15 (22)	0	40/14 (0)	0	—	—	
130	—			46/16 (28)	2	42/14 (0)	0	—	—	
136	—			32/16 (34)	1	42/14 (0)	1	—	—	Beginnende Metamorphose bei einem Teil der Versuchstiere.
142	—			24/16 (36)	0	43/15 (0)	4	—	—	
155	—			22/17 (38)	1	43/15 (0)	2	—	—	
165	—			22/17 (38)	0	45/16 (St.)	4	—	—	
182	—			18/17 (40)	1	45/16 (St.)	3	—	—	Vollendete Metamorphose bei einem Teil der Versuchstiere.
202	—			—	—	46/16 (St.)	4	—	—	
214	—			—	—	44/16 (St.)	5	—	—	
225	—			—	—	42/16 (St.)	2	—	—	
238	—			—	—	38/16 (St.)	18	—	—	
245	—			—	—	32/16 (St.)	12	—	—	
252	—			—	—	32/16 (St.)	20	—	—	

In der zweiten Gruppe ist die Wachstumshemmung noch stärker als in der ersten Gruppe, so dass beispielsweise zur Erzielung der

1) Vgl. die Anmerkung S. 36.

maximalen Länge von 46 mm die Larven der zweiten Gruppe 202 Tage benötigen, während die der ersten Gruppe hierzu nur 130 Tage brauchen. Weit auffallender ist aber das Verhalten der Metamorphose: Lange Zeit, bis zu einer Gesamtlänge von 43 mm, unterbleibt jegliche Bildung der hinteren Extremität. Dann zeigen sich Spuren derselben als kleine Stummelchen, die aber bis zum Tode nicht weiterwachsen. Weist schon dieses Verhalten auf mangelnde Neigung zur Metamorphose, so kommt noch hinzu, dass keines der Tiere die Verwandlung vollendete. Erst sehr spät begann eine langsame Rückbildung des Schwanzes, aber die Larven gingen dann bald so massenhaft zugrunde, dass der Versuch abgebrochen werden musste. Vor der beginnenden Rückbildung des Schwanzes — zu dieser Zeit waren die Tiere träge und machten einen kranken Eindruck — erschienen die Kaulquappen völlig gesund. Es waren Riesenlarven, die vollkommen aussahen wie neotenische Tiere. —

Die Thyreoideen waren in allen Fällen wiederum stark verändert. Entsprechend dem Verhalten der Larven bei der Entwicklung lassen sich die Schilddrüsenformen ebenfalls in zwei Gruppen einteilen, welche die obige Zweiteilung des Entwicklungsmodus ganz besonders gerechtfertigt erscheinen lassen.

Beginnen wir wiederum mit den Schilddrüsenbildern, die wir bei den Larven der ersten Gruppe finden, so stimmen diese in ausgedehntem Masse mit den Veränderungen überein, die wir schon bei den Tieren der Kultur A_3 (siebente Versuchsreihe) ausführlich dargestellt haben. Nur scheint manchmal insofern ein Unterschied zu bestehen, als in der Kultur C (erste Gruppe, neunte Versuchsreihe) die Wucherung der Epithelien — sowohl die intra- als auch die interfollikuläre — etwas höhere Grade erreicht, als wir es in der Kultur A_3 sahen. Es bestehen jedoch keinerlei qualitativen Differenzen. —

Ganz anders verhalten sich demgegenüber die Schilddrüsenveränderungen, welche die Larven der zweiten Gruppe darbieten. Hier handelt es sich um qualitative Abweichungen sowohl von Kultur A_3 und A_2, als auch von Kultur D_2, um Formenbildungen der Thyreoidea, die sich gänzlich von den vorher beschriebenen abheben, wenn sie auch höchstwahrscheinlich der Ausdruck sind für das gleiche funktionelle Verhalten. Wir unterscheiden wieder nach Stadien und beginnen mit der Schilderung von dem Zeitpunkte an,

wo die niedrigen Temperaturen einzuwirken begannen, wo also die Larven eine durchschnittliche Gesamtlänge von etwa 22 mm erreicht haben. Zu Beginn dieser Zeit zeigen die Thyreoideen keine nennenswerten Veränderungen, da das Stadium der Wachstumshemmung (vgl. oben S. 38) hier wegen der physiologischen Kleinheit der Drüse (vgl. oben S. 30) nicht stark auffällt. Die ersten Zeichen der Kältewirkung zeigen sich in dem

a) Stadium der erhöhten Epithelien,

das meist schon nach kurzer Zeit bei einer Gesamtlarvenlänge von etwa 26—28 mm deutlich ist. Wiederum in der gleichen Weise, wie wir es schon mehrfach sahen, ist die Höhe der Epithelien stark vergrössert. Es entstehen bald überall gleichmässig zylindrische Formen, wenngleich die Zylinderhöhe nicht jene Grade erreicht, wie es beispielsweise bei den Kulturen D_2 und A_3 (sechste bzw. siebente Versuchsreihe) der Fall ist. Inmitten dieser Epithelien liegt der grosse wohlgebaute Kern. Eine Basalstellung derselben ist nicht erkenntlich. Das Protoplasma, das oft nur als schmaler Saum den Kern umrandet, lässt deutliche Veränderungen erkennen: überall sind ihm kleine oder kleinste Vakuolen eingelagert, wobei sich zeigt, dass die kleinsten schärfer hervortreten als die ein wenig grösseren — entsprechend der Färbbarkeit des Protoplasmaleibes überhaupt. Dort, wo diese stark ist, sind die Vakuolen klein und scharf gezeichnet; in den Follikeln — die Differenzen betreffen fast stets ganze Follikel und nicht einzelne Epithelien derselben —, wo sich der Zelleib weniger intensiv färbt, sind die Vakuolen etwas grösser, aber auch weniger deutlich. — Fast zur gleichen Zeit wie diese Epithelveränderungen, die im übrigen dauernd und unverändert bestehen bleiben, in einigen Fällen nur etwas später, treten weitere Umwandlungen auf, die sich charakterisieren in dem

b) Stadium der Kolloiddegeneration.

Die Kolloidveränderungen sind in den Serien dieser Versuchsreihe, sowohl ihrer Entstehung als ihrem Wesen nach, besonders deutlich, so dass sich eine etwas genauere Darstellung lohnt. Bei Beginn des Kälteeinflusses sind die Follikel erfüllt mit einem leicht tingiblen, geringgradig körnigen, im übrigen aber homogenen Kolloid. Unter der Einwirkung der Kälte sezernieren die Follikelepithelien nun ein Kolloid, das von dem vorher, während der Hitzeperiode

gebildeten, offenbar abweicht: es färbt sich schlechter und umgibt die älteren, dunkelrot gefärbten Sekretmassen als etwas hellerer Saum. Aus der schlechteren Färbbarkeit kann man hier wiederum auf eine Verminderung des spezifischen Gewichts schliessen: das Kolloid ist dünnflüssiger geworden. Aber das junge — während der Kälte abgeschiedene — Sekret differiert noch in einer zweiten Weise von dem älteren. Ganz entsprechend der Ansicht, die jüngst Kraus[1]) geäussert hat und worauf wir weiter unten noch ausführlicher einzugehen haben werden, nehmen auch wir an, „dass die Vakuolen in Zellen und Follikelinhalt wohl Schrumpfvakuolen darstellen, dass aber diese zugleich einen verlässlichen Indikator für das Vorhandensein des durch Formol leicht schrumpfenden, schwach färbbaren jungen Kolloids abgeben". So erscheint es erklärlich, dass sich in dem jungen Kolloid der Kälteperiode Vakuolen finden, die, mässig gross, auch ihrerseits dazu beitragen, das junge Sekret von dem älteren abzuheben. —

Das Bild wird noch interessanter, wenn, was fast stets der Fall ist, das spezifische Gewicht des Kolloids später eine weitere Verminderung erfährt. Es färbt sich dann noch schwächer, und es bilden sich Vakuolen, die wiederum grösser und zugleich unschärfer sind, als es bei dem Sekret der ersten Kälteperiode der Fall ist. Ausserordentlich häufig entstehen so konzentrische Kolloidringe, die nach aussen zu immer schwächer gefärbt sind und immer grössere Vakuolen enthalten. In einigen Fällen scheinen die Epithelien eines Einzelbläschens nicht gleichmässig zu funktionieren. Dann ist die Ringbildung nicht vorhanden, sondern kappenförmig sitzen die jüngeren Kolloidmassen den älteren auf, indem nur an einer Stelle der Drüsenwandung das Sekret sich ändert. —

In den extremen Fällen nimmt nun die Verflüssigung des Kolloids weiter zu. Die Färbbarkeit wird immer schlechter, bis sie vollkommen verschwunden ist. Auch die Vakuolen, die ständig grösser werden, erscheinen immer unschärfer, bis sie zuletzt gar nicht mehr erkenntlich sind. Dann ist die Peripherie des Lumens erfüllt mit einer ungefärbten Masse, von der wir annehmen müssen, dass sie aus einem ausserordentlich stark verflüssigten Sekret besteht, dessen spezifisches Gewicht sehr niedrig sein muss. — In dieser Zeit ist in einigen Fällen das ältere Kolloid der Hitzeperiode schon mehr oder

1) Kraus, l. c.

weniger verschwunden. An seine Stelle ist jüngeres Sekret gerückt, und wenn sich so ständig jüngeres und flüssigeres Kolloid dem älteren und dickeren nachschiebt, so machen schliesslich eine Anzahl von Follikeln den Eindruck, als ob sie bar jeglichen Inhalts wären. —

Der Beginn dieser Kolloidveränderungen fällt mit einer Gesamtlarvenlänge von etwa 28 mm zusammen. Ihr Fortschreiten ist aber ein ausserordentlich langsames. So kommt es, dass noch bei relativ alten Larven die meisten Follikel sämtliche Stufen der Sekretveränderungen erkennen lassen. Das um so deutlicher, als merkwürdigerweise bei sämtlichen Tieren dieser Versuchsreihe die Bläschen die Neigung zu besitzen scheinen, sich zu einer relativ und absolut erhöhten Grösse auszuwachsen.

c) Stadium der wuchernden Epithelien.

Infolge der verschiedenen Grade der Kolloidveränderungen sind die Einzelfollikel einander schon ein wenig unähnlich geworden. Diese Unähnlichkeit wird verstärkt und das Bild des Gesamtorgans wird wesentlich geändert durch die — manchmal kurz nach Beginn der Kolloidumwandlung, in der Mehrzahl der Fälle aber wesentlich später (etwa bei einer Gesamtlarvenlänge von 36 mm) eintretenden — Epithelwucherungen, die fast überall einen derartigen Umfang annehmen, dass sie das Bild vollkommen beherrschen.

Die Drüsenepithelien wuchern in zweierlei Weise: es entstehen intrafollikuläre papillenartige Sprossungen, und es bilden sich interfollikuläre neue Drüsenbläschen. Beiden Formen der Epithelvermehrung begegneten wir schon bei den Kulturen A_3 (siebente Versuchsreihe) und A_2 (achte Versuchsreihe). Was die Kultur C aber von den beiden letztgenannten abhebt, ist ein gradueller Unterschied. Bei jenen überwogen die intrafollikulären Sprossungen, deren Folge ein auffallender Polymorphismus der Einzeldrüsen war, wogegen die Gesamtgrösse der Schilddrüse nur unwesentlich die der Kontrolltiere übertraf. Bei der Kultur C überwiegen interfollikuläre Neubildungen von Drüsenbläschen. So entstehen stark vergrösserte Gesamtorgane, wogegen die Vielgestaltigkeit der Follikel eine weit untergeordnetere Rolle spielt. Im einzelnen treten die Erscheinungen folgendermassen auf:

Bei etwa 30 mm langen Larven sieht man zum ersten Male häufiger zwischen den Follikeln einzelne Zellgruppen, die regellos

beisammenliegen. Bald tritt eine gewisse Ordnung dieser Zellen ein, und nachdem die Zellkomplexe offenbar längere Zeit ohne weitere Veränderungen bestanden haben, entstehen junge Follikel, die sich nur sehr langsam vergrössern. Sie zeigen schon frühzeitig die gleichen Veränderungen, die bei den älteren Bläschen zu finden sind: sie haben das entsprechend hohe Epithel und besitzen — wenigstens zunächst — ein gleichverändertes Kolloid. Sind die jungen Follikel aber grösser geworden, so findet sich oft eine merkwürdige Erscheinung. Im Zentrum liegt völlig ungefärbtes Kolloid, wogegen sich in der Peripherie des Lumens hellrosarotes Sekret zeigt, das ziemlich grosse, nur wenig scharf gezeichnete Vakuolen enthält. Es handelt sich hier um ein Bild, das sich von dem der älteren Follikel unterscheidet, bei denen gerade im Zentrum das dickere und deutlicher gefärbte Kolloid liegt: Wie wenn die jungen Follikel zunächst ein ausserordentlich dünnflüssiges Sekret geliefert hätten, das — wie es zu dieser Zeit bei einigen älteren Bläschen auch der Fall ist — gar keine Farbe mehr annahm, und als ob hernach die Epithelien wieder die Fähigkeit gewonnen hätten, ein dickeres Sekret auszuscheiden.

Wie schon bemerkt, sieht man anfangs die Zellkomplexe, aus denen die jungen Follikel hervorgehen, nur in geringer Zahl zwischen den älteren Einzeldrüsen liegen, und nur langsam wachsen sie heran. Später aber werden diese Zellgruppen häufiger, so dass man manchmal dicht beisammen sechs, acht, zehn Komplexe findet. Noch ausgesprochener, als es bei den einsamen Epithelgruppen der Fall ist, ist das Wachstum dieser zahlreichen entstehenden Follikel verlangsamt. Häufig scheinen sich einige von ihnen gar nicht weiterzuentwickeln. —

Infolge der interfollikulären Drüsenbildungen ist das Gesamtvolumen der Thyreoidea stark vergrössert; jedoch ist es nicht so gross, wie wir es nach den zahlreichen sich neubildenden Follikeln erwarten müssen, weil eben sich ein grosser Teil von ihnen nicht fortentwickelt.

Die intrafollikulären Epithelsprossungen sind im Prinzip der gleichen Art, wie wir es bei den Kulturen A_3 und A_2 sahen, jedoch werden nirgends die hohen Grade erreicht, die sich bei ihnen finden. Hinzu kommt noch, dass der Beginn der intrafollikulären Wucherungen viel später fällt. So sind diese häufig eben erst angedeutet, wenn zwischen den Follikeln schon zahlreiche junge Follikel wachsen, und nur in Ausnahmefällen treten sie so früh auf, wie wir es auf

Taf. VI Fig. 27 sehen. Später finden sie sich fast immer nur an einzelnen, nie an sämtlichen oder auch nur der Mehrzahl der Drüsenbläschen.

VI. Besprechung der Resultate.

Wenn wir im folgenden versuchen, die Resultate aller Versuchsreihen zusammenzufassen und in eine Analyse der verschiedenen Arten des Entwicklungsverlaufs einzutreten, so geschieht das einmal unter Zugrundelegung der aus den Studien von Gudernatsch[1]), Babák[1]) und Hart[1]) als sicher hervorgehenden Abhängigkeit der Metamorphose von der Funktion der Schilddrüse und der Bedeutung, die ganz allgemein die Thyreoidea für das Wachstum hat — dann aber auch unter Beobachtung der oben dargestellten, voneinander differierenden Schilddrüsenformen bei Adriafröschen, bei Alpenfröschen und bei mitteldeutschen Tieren. Die auf diese Weise zu ziehenden Folgerungen werden so manchmal ohne weiteres einleuchtend sein, in anderen Fällen können sie aber naturgemäss nur den Charakter einer Hypothese tragen.

Wenn wir mit der Betrachtung der Kälte-Hitzekulturen beginnen, so traten dort vor allem auffallend in Erscheinung die Verlangsamung des Wachstums, die späte, sich über eine lange Zeit erstreckende Metamorphose, die hohe Mortalität und die Kleinheit der frischmetamorphosierten Fröschchen, die in den extremen Fällen geradezu als Zwergfröschchen ihr — allerdings nur kurzes — Landleben begannen. Im einzelnen ergeben sich folgende Verhältnisse:

Tabelle XX.

	Temperatur der Kultur C.	Maximale Larvenzeit in Tagen	Metamorphosenperiode in Tagen	Verhältnis d. Larvenzeit z. Metamorphosenperiode[2])	Mortalität in Prozenten	Durchschnittliche Froschgrösse	Kleinste Froschgrösse
Normaltiere D_2	18°	75	8	1 : 0,106	10	16/14 (40)	14/14 (40)
Versuchstiere D_2	erst 8—10° dann 31,5°	103	32	1 : 0,310	53	16/13 (32)	16/12 (24)
Normaltiere C	18°	57	7	1 : 0,122	8	15/14 (34)	13/13 (34)
Versuchstiere C	erst 8—10° dann 30,5°	98	36	1 : 0,367	62,6	14/12 (28)	14/8 (12)

1) Gudernatsch, Babák, Hart, l. c.

2) Witschi vergleicht die Metamorphosenperiode mit der „mittleren Larvenzeit". Leider konnte ich letztere nicht berücksichtigen, da diesbezügliche Angaben in meinen Protokollen fehlen.

Wir finden somit eine vollständige Bestätigung des Satzes, den jüngst Witschi[1]) in seiner eingehenden Studie formuliert hat: „Mehrmals veränderte (unkonstante) Temperaturbedingungen vergrössern die Variationsbreite."

Aber trotz dieser Variationsbreite heben sich zwei Erscheinungen deutlich in beiden Versuchskulturen hervor: langsames Wachstum und relative Metamorphosenbeschleunigung, das heisst Eintreten der Verwandlung bei verhältnismässig geringer Körpergrösse. Wie erklären sich beide Erscheinungen nun im Lichte der beobachteten Thyreoideaveränderungen, die hier zunächst nur ganz allgemein berücksichtigt werden sollen? Die Schilddrüsen verwandelten sich in der Weise, dass sie unter dem Einflusse der Hitze einer allmählich fortschreitenden Atrophie anheimfielen. Vor Eintreten der Hitzeperiode werden sie aber unter dem Einwirken der niedrigen Temperatur sehr stark funktioniert haben. Wir können das als eine Parallele annehmen zu den Schilddrüsenformen, welche die kältegewohnten Alpenfrösche darbieten mit ihren grossen, aus vielen kleinen Follikeln bestehenden Organen: Während der Kälte sind grosse Thyreoideen vonnöten; während der Hitze bilden sie sich zurück. In den Versuchskulturen 4 und 5 ist das langsame Wachsen wohl eine Folge der Minderfunktion der Thyreoidea und die relative Metamorphosenbeschleunigung vielleicht in der Weise zu erklären, dass zu der Zeit, wo der Gesamtorganismus der Larven an die Schilddrüsen geringere funktionelle Ansprüche stellte, und wo deshalb der Rückbildungsprozess bei ihnen eintrat, Thyreoideastoffe frei wurden, welche dem Verwandlungsverlauf zugute kommen mussten. Recht bald aber machte sich dann die atrophische Schilddrüse verhängnisvoll geltend, indem sie ein Weiterleben nicht gestattete. Bezüglich des Zustandekommens eines solchen temporären Hyperthyreoidismus durch freiwerdende Thyreoideastoffe sei übrigens auf die Beobachtungen von Gilmer[2]) und Decastello[3]) verwiesen, welche durch Röntgenbestrahlung die Schilddrüse verkleinerten.

---

1) Emil Witschi, Studien über die Geschlechtsbestimmung bei Fröschen. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 86. 1914.

2) Gilmer, Die Röntgenbestrahlung bei Struma und Basedow. Verhandl. d. 23. Kongr. f. inn. Med. 1906 S. 649.

3) Decastello, Verhandl. d. Deutsch. Röntgengesellsch. Bd. 3 S. 141.

Die Resultate der Hitzekulturen hatten wir schon gegeneinander abgewogen. Im einzelnen ergeben sich die Verhältnisse aus der folgenden

Tabelle XXI.

	Temperatur C.	Maxim. Larvenzeit in Tagen	Metamorphosenperiode in Tagen	Verhältnis der Larvenzeit zur Metamorphosenperiode	Mortalität in Prozenten	Durchschnittliche Froschgrösse
Normaltiere C .	18°	57	7	1 : 0,122	8	15/14 (34)
Versuchstiere C.	28°	76	12	1 : 0,157	14,6	17/16 (31)
Normaltiere A_1 .	18°	62	5	1 : 0,080	4	15/14 (38)
Versuchstiere A_1	28°	69	9	1 : 0,130	10,5	16/14 (34)
Normaltiere D_1 .	18°	77	9	1 : 0,116	2,5	15/14 (36)
Versuchstiere D_1	31,5°	88	16	1 : 0,181	33	18/16 (34)

Die Erklärungen, wie diese gegenseitigen Abweichungen wahrscheinlich zustande kommen, hatten wir schon oben gegeben. Zusammenfassend finden wir auch hier eine Bestätigung der Lehre Witschi's[1]), der nach den gleichen Beobachtungen, wie sie Richard Hertwig[2]) gemacht hatte, sagen konnte: „Extreme Temperaturbedingungen erhöhen das Mass der fluktuierenden Variabilität." Auffallend im Gegensatze zu den Kälte-Hitzekulturen (4 und 5) ist nur die Tatsache, dass die relative Metamorphosenbeschleunigung in den reinen Hitzekulturen fehlt, ja, dass sie sich geradezu umkehrt in eine — auch relative — Metamorphosehemmung. Wenn die Hypothese, die wir für die Kälte-Hitzekulturen aussprachen, der Wirklichkeit entspricht, so würden wir für die reinen Hitzekulturen folgendes annehmen: Das Wachstum ist verlangsamt, weil die Thyreoidea verkleinert und offenbar funktionell insuffizient ist. Da sie überhaupt jene funktionelle Höhe nicht erreicht, wie es bei den Kälte-Hitzelarven der Fall ist, so können auch nicht der Metamorphose zugute kommende Sekretstoffe frei werden, wie es bei den Larven der vierten und fünften Versuchsreihe als möglich angenommen wurde. —

Betrachten wir nunmehr zusammenfassend die Hitze-Kältekulturen, so bekommen wir zunächst die nachstehende Tabelle XXII (S. 91).

1) Emil Witschi, l. c.

2) R. Hertwig, Über den derzeitigen Stand des Sexualitätsproblems nebst eigenen Untersuchungen. Biol. Zentralbl. 1912.

Tabelle XXII.

	Temperatur der Kultur C.	Maxim. Larvenzeit in Tagen	Metamorphosenperiode in Tagen	Verhältnis d. Larvenzeit zur Metamorphosenperiode	Mortalität in Proz.	Durchschnittliche Froschgrösse
Normaltiere D_2	18°	75	8	1 : 0,106	10	16/14 (40)
Versuchstiere D_2	erst 31,5° dann 10°	106	22	1 : 0,207	21,5	18/16 (38)
Normaltiere A_3	18°	65	8	1 : 0,123	7,5	16/14 (38)
Versuchstiere A_3	erst 30° dann 8-10°	125	25	1 : 0,200	16	18/15 (34)
Normaltiere A_2	18°	65	7	1 : 0,107	6,5	17/14 (36)
Versuchstiere A_2	erst 31,5° dann 8-10°	143	33	1 : 0,230	46,5	18/17 (36)
Normaltiere C	18°	57	7	1 : 0,122	8	15/14 (34)
Versuchstiere C'	erst 18° dann 31-32° zuletzt 8-10°	teils 182 teils ∞	teils 46 teils —	teils 1 : 0,252 teils —	59,6	teils 18/17 (40) —

aber beträchtliche Abweichungen bei einem Teil der Versuchstiere.

Ein Vergleich der einzelnen Kulturen ergibt im Prinzip überall dasselbe. Die Unterschiede, die stets nur gradueller Natur sind, erklären sich leicht, wenn man die angewandten Temperaturen und die Herkunft der Larven berücksichtigt. Eine Deutung des Wesens von Wachstums- und Metamorphoseverlauf mag wohl in folgenden Erwägungen gelegen sein: Unter dem Einfluss der hohen Temperaturen bilden sich — so sahen wir es bei den Hitzekulturen — kleine, funktionell offenbar schwach tätige Thyreoideen aus. So ist das Wachstum verzögert. Jetzt setzen plötzlich unter der Einwirkung der niedrigen Temperatur — bei den einzelnen Kulturen in verschiedener Weise — Wucherungen des Schilddrüsenparenchyms ein, offenbar weil der Organismus der Kältelarven (entsprechend dem Thyreoideaverhalten bei Alpenfröschen) Anforderungen an eine verstärkte Schilddrüsenfunktion stellt. Es scheint nun so, dass es den Schilddrüsen nicht vollkommen gelingt, genügend funktionsstarke sekretfähige Zellen zu bilden. So leidet trotz der Epithelvermehrung das Larvenwachstum, und die Verwandlung ist weit hinausgeschoben oder gänzlich aufgehoben: Die Sekrete der Thyreoidea werden vor allem in der Kälte vom Gesamtorganismus so stark benötigt, dass für die Metamorphose bei weitem nicht ausreichende Stoffe übrigbleiben, und in ganz derselben Weise scheinen die gegen die Norm veränderten Körperproportionen zustande zu kommen, die schon Witschi aufgefallen waren, der aber für sie keine Erklärung finden konnte, da er nicht auf das Verhalten der Thyreoideen achtete. —

Wenn wir die Veränderungen der Schilddrüsen zusammenfassen, so ergibt sich bei den reinen Hitzekulturen schon aus der auffallenden Organkleinheit, dass es sich um einen Prozess handeln muss, der zu einer Herabsetzung der Funktion führt: bei sehr hohen Temperaturen bilden die Tiere kleine Schilddrüsen aus — eine ins Extrem gesteigerte Erscheinung, die uns schon oben bei den wärmegewohnten Adriafröschen aufgefallen war, die kleine Drüsen mit relativ grossen Follikeln, also alles in allem wenig zahlreiche sezernierende Drüsenendothelien, zeigten. Auffallend ist nur, dass die Einzelfollikel sich nicht nur von Anfang an verkleinert ausbilden, sondern dass im Laufe der Zeit ein noch weiter fortschreitender Rückbildungsprozess, der allerdings graduell in den einzelnen Hitzekulturen verschieden ist, sich immer mehr geltend macht. Es ist, als ob der Organismus in vielen Fällen erst bei einer gewissen Grösse die Rückbildung der Thyreoidea besonders betreibe.

Am schwersten sind einer Erklärung zugängig die Schilddrüsenveränderungen, welche sich in den Kälte-Hitzekulturen finden. Nach den Hitzekulturen könnte man einen allmählichen Rückbildungsprozess ohne weiteres erwarten. Es bleibt aber unverständlich, weshalb gerade hier dieser so hochgradig auftritt, dass er in der Mehrzahl der Fälle einer fast völligen Vernichtung gleichkommt.

Weit leichter scheint demgegenüber ein Einblick in das Wesen der Thyreoideaveränderungen zu sein, welche die Versuchstiere der Hitze-Kältekulturen darbieten. Es bestehen hier zweifellos in allen Fällen Erscheinungen, die im Prinzip und bis zu einem gewissen Grade an Strumabildungen erinnern, wenn auch gleich betont sein mag, dass zunächst an keinerlei Beziehungen zur menschlichen Pathologie gedacht werden soll. Es handelt sich nämlich um folgendes: Das allen Versuchsreihen der Hitze-Kältekulturen Gemeinsame ist eine in verschiedener Weise und auch in verschiedenem Grade auftretende Wucherung der Drüsenzellen und eine Veränderung des Kolloids, welches, manchmal absolut vermehrt, in der Raumeinheit aber immer vermindert, dünnflüssiger ist, als es der Norm entspricht. Es entstehen so manchmal Formen, welche sowohl dem ersten Beginn der menschlichen Kropfbildung als auch ganz besonders der Struma Basedowii entsprechen. Wenn beim endemischen Kropf das vage „Kropfgift“ es ist, welches wohl primär das Follikelepithel schädigt und so sekundär eine kompensatorische Epithelproliferation hervorruft, so kann man zwanglos für die kropf-

ähnlichen Schilddrüsenveränderungen unserer Versuchstiere annehmen, dass die Hitze es war, welches das Epithel beeinflusste, und sobald infolge der eintretenden Kälte die Inanspruchnahme der Drüse von seiten des Organismus grösser wurde, machten die Drüsenzellen durch einsetzende Wucherungen den — ihnen in verschiedenem Grade und in verschiedener Weise geglückten — Versuch, jene An-Ansprüche zu befriedigen. Bei der Struma Basedowii der Menschen handelt es sich um einen Hyperthyreoidismus oder einen Dysthyreoidismus. Aus dem Entwicklungsverhalten unserer Hitze-Kältelarven ergibt sich, dass bei diesen ein Hyperthyreoidismus keineswegs vorliegt. Ein Dysthyreoidismus erscheint möglich, aber unwahrscheinlich. Aber vielleicht lässt sich das histologische Bild in der Weise funktionell denken, dass man annimmt: durch die Hitze werden die Epithelien in der Weise verändert, dass ihr Sekret in der Raumeinheit weniger brauchbare Stoffe enthielt, und durch vermehrte Produktion des qualitativ verminderten Kolloids suchten die Drüsenzellen den Ausfall zu kompensieren. Weshalb im einen Falle die Epithelvermehrung vorwiegend intrafollikulär, im anderen mehr interfollikulär ist, und worin es begründet sein mag, dass die Kolloidveränderungen verschiedene Intensitätsgrade erreichen, kann vorläufig nicht gesagt werden; aber es ist wohl zweifellos, dass hierbei die verschiedenen Lokalrassen (wärmeres oder kälteres Heimatsklima) und vor allem die verschiedenen angewandten Hitzegrade (Verschiedenheit der Epithelschädigung) eine Rolle spielen.

Betrachten wir die histologischen Bilder näher, so scheint eine Veränderung der Drüsenepithelien stets das Primäre zu sein. Die hochzylindrische Form derselben ist offenbar als Ausdruck eines vermehrten Stoffwechsels der Drüsenzelle aufzufassen, wie das auch A. Kocher[1]) annimmt. Ich kann aber nicht glauben, dass bei der Epithelerhöhung, wie der gleiche Autor meint, zum Teil oder, wie Kraus[2]) will, lediglich die Verminderung des intrafollikulären Druckes eine ätiologische Rolle spielt. Gerade in den Fällen, wo sich eine derartige Herabsetzung des Druckes in einer Schlaffheit der Follikelwandung und einer Verkleinerung des Lumens so charakteristisch äusserte, fanden sich höchstens normalhohe, oft gegen die

1) A. Kocher, Die histologischen und chemischen Veränderungen der Schilddrüse bei Morbus Basedowii usw. Virchow's Arch. Bd. 208. 1912.

2) E. J. Kraus, l. c.

Norm erniedrigte Drüsenepithelien. Andererseits zeigen die stark-gefüllten Drüsenbläschen, vor allem der sechsten Versuchsreihe (Kultur D_2), wo offenbar ein starker Innendruck besteht, ganz besonders hochzylindrische Epithelauskleidung.

Die Epithelerhöhung ist nur eine Art, wie die Zelle sich hilft, den erhöhten Ansprüchen von seiten des Organismus zu genügen. Die andere Weise ist, wie schon betont, in den Epithelwucherungsvorgängen charakterisiert, und ich kann auch hier nicht mit Kraus annehmen, dass bei diesen ursächlich eine Druckverminderung im Lumen in Betracht kommt.

Was die Kolloidveränderungen anbetrifft, so stehe ich ganz auf dem Standpunkte, den Kraus einnimmt hinsichtlich der Art, wie Veränderungen des spezifischen Gewichts, also Verdichtungs- und vor allem Verflüssigungsprozesse, im Präparat manifest werden. Nach Kraus erzeugen sowohl Formalin als auch Sublimatfixierung (Zenker usw.) Kunstprodukte im Kolloid, „das Formalin erzeugt vielfach Vakuolen . . . , Zenker'sche Flüssigkeit ruft dagegen eine derart starke Schrumpfung des Kolloids hervor, dass ihre Anwendung, trotz der sehr schönen Darstellung der Zellen, wo es sich um Beurteilung der Kolloidsekretion handelt, zumindest nicht ratsam erscheint". Der weiteren Kraus'schen Ansichten bezüglich des Ausdrucks der Kolloidverflüssigung ist weiter oben bereits gedacht worden. Er misst in Übereinstimmung mit A. Kocher den bei der Formalinfixierung entstandenen Vakuolen eine grosse Bedeutung bei. „Vakuolen entstehen, wenn die Konzentration des Bläschen-inhalts in der Peripherie viel geringer ist als im Zentrum." —

Kehren wir nunmehr zum Ausgangspunkt unserer Untersuchungen zurück und fragen wir uns, ob und inwieweit sie einen Beitrag zur Neoteniefrage bilden, so ist wohl folgendes in Betracht zu ziehen: Es ist sehr wahrscheinlich, dass die eingangs erwähnten Beobachtungen Wichand's richtig sind und dass dem frühzeitigen Eintreten eines kalten Winters nach einem heissen Sommer eine ätiologische Bedeutung beim Entstehen mancher Fälle von Neotenie zukommt. Die Temperaturen wirken dann auf dem Wege über die Schilddrüse. In der freien Natur beeinflussen aber die verschiedensten äusseren Lebensbedingungen derartig kompliziert den Organismus der Larven und verändern möglicherweise die verschiedenen anderen innersekretorischen Drüsen so mannigfach, dass unsere bescheidenen Unter-

suchungen bei weitem nicht ausreichen, das Wesen der Neotenie zu erkennen. Sie zeigen nur, wie und auf welchem Wege exogene Einflüsse die Merkmale der Organismen zu verändern imstande sind, und es ist wohl zweifellos, dass ausser diesem einen Weg noch viele andere eine Rolle spielen.

Von grösserem Interesse dürften die gefundenen Resultate aber für die Physiologie der Amphibienschilddrüse sein. Nach ihnen ist es zweifellos, dass die Thyreoidea unter dem Einfluss verschiedener — allerdings extremer — Temperaturen spezifische morphologische Veränderungen zeigt, und es ist daran zu denken, dass auch geringere Temperaturveränderungen jedesmal von einer entsprechenden funktionellen — wenn auch nicht morphologisch sichtbaren — Einstellung gefolgt sind. Dann würde die Amphibienschilddrüse einen Regulierungsmechanismus für den Organismus darstellen, ohne dass vorläufig gesagt werden soll, welche Funktion oder welche Funktionen durch ihn geregelt werden.

VII. Zusammenfassung.

1. Histologische Untersuchungen ergeben, dass Froschlarven und metamorphosierte Frösche ihrem Herkunftsort entsprechende Schilddrüsen besitzen. Die kältegewohnten Alpentiere haben relativ grosse Thyreoideen mit vielen kleinen Follikeln. Die wärmeliebenden Adrialarven zeichnen sich aus durch verhältnismässig kleine Schilddrüsen mit wenig zahlreichen, grossen Drüsenbläschen. Zwischen beiden nehmen im allgemeinen die mitteldeutschen Rassen, denen ein mittleres Klima adäquat ist, eine Mittelstellung ein, die sie jedoch nicht immer deutlich von den ersteren zu unterscheiden erlaubt.

2. In Hitzekulturen, deren Temperatur das Optimum weit überschreitet, ist das Wachstum gegen die Norm verlangsamt und die Metamorphose hinausgeschoben. Da die Metamorphoseverzögerung überwiegt, sind die frischmetamorphosierten Frösche etwas grösser als die Kontrolltiere, bei denen die Einzelmasse zu den verschiedenen Zeiten einheitlicher und die Metamorphoseperioden kürzer sind. Geringgradige Differenzen unter den einzelnen Kulturen sind durch die angewandten Temperaturextreme sowie durch die Verschiedenheit der Rassen zu erklären. — Die Schilddrüsen zeigen Veränderungen, die im allgemeinen dadurch charakterisiert sind, dass sich die Organe einmal von vornherein verkleinert anlegen, dass

sich weiterhin aber auch — diesbezüglich bestehen ziemlich beträchtliche graduelle Unterschiede zwischen den einzelnen Hitzekulturen — unter allmählicher Umbildung der einzelnen Follikel die klein angelegten Thyreoideen im Verlaufe der weiteren Larvenentwicklung noch weiter verkleinern, so dass zum Schluss — bei ausmetamorphosierten Fröschchen — stets mehr oder weniger stark reduzierte Thyreoideen von annähernd normalem Bau resultieren.

3. In Kälte-Hitzekulturen ist das Wachstum verlangsamt und die Verwandlung verzögert. Die Wachstumsverlangsamung überwiegt aber, und so sind die frischmetamorphosierten Fröschchen kleiner als die Kontrolltiere. In den extremen Fällen entstehen auf diese Weise Zwergfröschchen, die aber nur eine kurze Lebensdauer besitzen. — In den Versuchskulturen sind auch hier die Einzelmasse grösseren individuellen Schwankungen unterworfen und die Metamorphoseperioden länger als in den Normalkulturen. Geringgradige Differenzen unter den Einzelkulturen finden ihre Erklärung in den angewandten Temperaturen und in der Verschiedenheit der Rassen. —

Die Schilddrüsen fallen einer allmählich fortschreitenden Atrophie anheim, die in einer grossen Zahl von Fällen eine völlige Zerstörung bedeutet. — Der Metamorphoseeintritt bei noch geringer Larvenlänge scheint in der Weise zustande zu kommen, dass bei der — infolge der Hitze einsetzenden — Rückbildung der Schilddrüse Sekretstoffe frei werden, die der Verwandlung zugute kommen.

4. In Hitze-Kältekulturen ist das Wachstum verlangsamt und die Metamorphose hinausgeschoben. Da die Verwandlungsverzögerung überwiegt, entstehen Frösche, die unmittelbar nach der Metamorphose grösser sind als die Kontrollfrösche. In einer Kultur bildeten sich, bei starker Betonung des larvalen Charakters, die hinteren Extremitäten (die in sämtlichen Kulturen gegen die Norm verkürzt sind) gar nicht oder so wenig, dass Riesenlarven entstanden, die völlig unmetamorphosiert eingingen. — Auch hier sind die Einzelmasse der Versuchstiere jedesmal beträchtlichen individuellen Schwankungen unterworfen und die Metamorphosenperioden verlängert. —

Die Schilddrüsen werden — entsprechend den Versuchsreihen der Hitzekulturen — anfangs, unter der Einwirkung der Hitze, klein. Bei Eintritt der Kälteperiode zeigen sich Wucherungsvorgänge der stark erhöhten Drüsenepithelien sowie Verflüssigungsprozesse des Kolloids. Die Wucherungen sind in den verschiedenen

Kulturen teils intrafollikuläre, so dass polymorphe Follikel entstehen, teils interfollikuläre, teils beider Art. Sie können so hochgradig sein, dass die ganzen Drüsen normale Organe um ein Vielfaches an Grösse übertreffen. So entstehen öfter an die ersten Stadien des endemischen Kropfes und ganz besonders an die Struma Basedowii der menschlichen Pathologie erinnernde Bilder. — Die Verflüssigung des Kolloids erreicht in einer Kultur so hohe Grade, dass es färberisch überhaupt nicht mehr sichtbar ist.

5. Die histologischen Bilder, welche sich in Schnittpräparaten ergeben, sind bezüglich des Kolloids je nach der Fixierung verschieden. Am geeignetsten ist Formalin. Bei einer Kolloidverflüssigung nimmt hier die Färbbarkeit progressiv ab; es entstehen Vakuolen, die anfangs klein und deutlich, mit fortschreitender Verflüssigung immer grösser und undeutlicher werden. —

6. Die vorliegenden Untersuchungen können nur als bescheidener Beitrag zur Neoteniefrage aufgefasst werden. Sie zeigen nur, wie und auf welchem Wege exogene Lebensbedingungen die Merkmale der Organismen zu verändern imstande sind. In der freien Natur wirken die verschiedensten Einflüsse derartig kompliziert auf das Protoplasma ein und verändern vielleicht die verschiedenen anderen endokrinen Drüsen so mannigfach, dass bei der Neotenie ausser der Temperatur möglicherweise noch viele andere Momente ätiologisch eine Rolle spielen.

7. Es erscheint zweifellos, dass die Thyreoidea unter dem Einfluss verschiedener extremer Temperaturen spezifische morphologische Veränderungen zeigt, und es ist daran zu denken, dass auch geringere Temperaturänderungen jedesmal von einer entsprechenden funktionellen — wenn auch nicht morphologisch zum Ausdruck kommenden — Einstellung gefolgt sind. Dann würde die Amphibienschilddrüse einen Regulierungsmechanismus für den Organismus darstellen, ohne dass vorläufig gesagt werden soll, welche Funktion oder welche Funktionen durch ihn geregelt werden.

Erklärungen der Figuren auf Tafel I—VII.

Die Figuren der Tafeln I—VI sind Mikrophotographien von 10 μ dicken Paraffinschnitten bei 160facher Vergrösserung (Leitz Obj. 5, Okul. I). Die Objekte der Figuren 2 und 4 (Taf. I) sowie 23—26 (Taf. V) wurden nach Helly-Maximow, die übrigen sämtlich mit Formalin fixiert. Gefärbt wurden alle Präparate mit Hämatoxylin-Eosin.

Die Figuren der Tafel VII sind Photographien von fixierten und gehärteten Tieren in natürlicher Grösse. —

Tafel I (Figuren zu Versuchsreihe 1).

Fig. 1. Mittlerer Frontalschnitt durch die linke Thyreoidea einer Larve der Normalkultur C, 28/11 (5); XXX. Man sieht die zahlreichen und relativ kleinen Drüsenlumina, deren Wände straff gespannt sind. Das ganze Organ ist in Anbetracht der Grösse der Larve stark entwickelt.

Fig. 2. Mittlerer Frontalschnitt durch die rechte Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur C, 29/11 (St.); XLVI. Das ganze Organ ist wesentlich gegen die Norm verkleinert. Die Anzahl der Drüsenbläschen ist vermindert — Wachstumshemmung. Bei zwei Lumina sieht man noch etwas schlaffe Wandungen. Das Kolloid ist verdickt, was sich in dunklerer Färbung äussert, und infolge der Fixierung geschrumpft.

Fig. 3. Mittlerer Frontalschnitt durch die rechte Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur C, 32/12 (St.); L. Sehr kleines Organ. Stadium der schlaffen Follikel nicht mehr erkenntlich. Keine Kolloidschrumpfung infolge der Formalinfixierung.

Fig. 4. Mittlerer Frontalschnitt durch die rechte Thyreoidea eines jungmetamorphosierten Fröschchens der Versuchskultur C, 17/16 (40); LXXVI. Ausserordentlich kleines Organ. In der Mitte sieht man ein grosses Lumen, das — offenbar erst vor kurzem — durch Konfluenz von drei Follikeln entstanden ist. — Kolloid stark geschrumpft.

Fig. 5. Mittlerer Frontalschnitt durch die beiden Thyreoideen eines jungmetamorphosierten Fröschchens der Versuchskultur C, 18/16 (22); LXXVI. Extrem kleine Organe. Wenig zahlreiche Drüsenschläuche, die hier aber wieder eine annähernd normale Gestalt haben. Die Follikel sind teilweise unvollkommen gefüllt.

Tafel II (Figuren zu Versuchsreihe 3).

Fig. 6. Mittlerer Frontalschnitt durch die rechte Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur D_1, 34/12 (18); XLIX. Wenig zahlreiche und relativ grosse Drüsenlumina mit straffgespannten Wänden.

Fig. 7. Mittlerer Frontalschnitt durch die linke Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur D_1, 44/15 (28); LXXVII. Das Organ ist bedeutend verkleinert, was im wesentlichen eine Folge der sehr kleinen Einzellumina ist. Die Veränderungen haben bei diesem Tier schätzungsweise eingesetzt bei einer Grösse von 36 mm. — Sie sind mittleren Grades: einige schlaffe Follikel verschiedener Stadien.

Fig. 8. Mittlerer Frontalschnitt durch die rechte Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur D_1, 38/13 (0); LXII. Stark verkleinertes Organ mit kleinen und wenig zahlreichen Einzellumina. Die Veränderungen haben schätzungsweise begonnen bei einer Grösse von 28 mm. Schlaffheit der Follikel hier ausgeprägter und häufiger als bei Fig. 7. Eindickung des Kolloids in der Figur nicht zu erkennen.

Fig. 9. Hinterer Frontalschnitt durch die linke Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur D_1, 23/8 (0); XXXVIII. Drüsenbläschen an Zahl normal, an Grösse verkleinert. Daher ganzes Organ ebenfalls verkleinert. Noch normale Spannung der Drüsenwandung. Keine Kolloidveränderungen.

Fig. 10. Mittlerer Frontalschnitt durch die linke Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur D_1, 37/13; LXII. Verkleinertes Organ mit kleinen und wenig zahlreichen Drüsenbläschen. Man sieht zwei vor kurzem konfluierte Follikel. Kolloidveränderungen in der Figur nicht erkennbar.

Fig. 11. Mittlerer Frontalschnitt durch die linke Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur D_1, 45/15 (26); LXXVII. Seit langer Zeit eingetretene Veränderungen: Extrem kleines Organ mit sehr kleinen und sehr wenigen Lumina. Schlaffheit der Follikelwand noch deutlich. Kolloid verdickt.

Tafel III (Figuren zu Versuchsreihe 4).

Fig. 12. Mittlerer Frontalschnitt durch die linke Thyreoidea einer Larve der Normalkultur D_2, 41/13 (40); LXII. Organ mit grossen Follikeln.

Fig. 13. Mittlerer Frontalschnitt durch die rechte Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur D_2, 27/9 (0); LXII. Verkleinertes Organ mit wenig zahlreichen, etwas verkleinerten, zum grössten Teil schlaffen Follikeln. Verdicktes Kolloid. Seltenerer Fall.

Fig. 14. Mittlerer Frontalschnitt durch die linke Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur D_2, 26/9 (6); LVIII. Stark verkleinertes Organ. Follikelepithel hochgradig zerstört.

Fig. 15. Hinterer Frontalschnitt durch die rechte Thryeoidea einer Larve der Versuchskultur D_2, 26/9 (4); LXVII. Stark verkleinertes Organ mit den Zeichen extremer Zerstörung.

Tafel IV (Figuren zu Versuchsreihe 6).

Fig. 16. Mittlerer Frontalschnitt durch die rechte Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur D_2, 41/14 (12), LXXV. Die Follikel sind etwas kleiner, als es normal ist. Die Endothelien sämtlich auffallend hoch. Mit Eosin färbbares Kolloid so gut wie vollkommen aus den Follikeln geschwunden; nur in einem Bläschen finden sich noch spärliche Reste. Da die fehlende Kolloidfärbung in der Figur nicht zum Ausdruck kommt, so zeigt das Bild die Kolloidveränderung nicht an. Gleichwohl deutet die pralle Spannung der Wandung darauf hin, dass noch eine Füllung vorhanden ist. In diesem Bilde ausnahmsweise von einer beginnenden Vermehrung der Drüsenzellen noch nichts zu sehen.

Fig 17. Mittlerer Frontalschnitt durch die linke Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur D_2, 36/12 (4); LX. Geringe Anzahl der Follikel, die etwas auseinandergerückt erscheinen. Endothel hier noch höher als in Fig. 16. Kolloid völlig geschwunden. Trotzdem auch hier straffe Spannung der Follikelwandung. Geringgradige Vermehrung der interfollikulären Zellen.

Fig. 18. Mittlerer Frontalschnitt durch die linke Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur D_2, 40/14 (12); LXVIII. Noch höheres Follikelendothel. Fehlen des Kolloids. Beginnende Bildung von interfollikulären Epithelkomplexen mit den Anfängen von Spaltbildungen und von papillären Vorsprüngen.

Fig. 19. Mittlerer Frontalschnitt durch die rechte Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur D_2, 40/14 (12); LXVIII. Polymorphe, kolloidfreie Follikel

mit zylindrischen Endothelien. Bildung papillärer Endothelwucherung und Entstehung epithelialer interfollikulärer Zellkomplexe.

Fig. 20. Mittlerer Frontalschnitt durch die rechte Thyreoidea einer Larve aus der Versuchskultur D_2, 40/14 (4); LXXV. Polymorphe, kolloidfreie Follikel mit hochzylindrischen Epithelzellen. Bildung papillärer Epithelwucherungen und Entstehung junger Follikel aus interfollikulären Epithelkomplexen. Letztere teilweise mit spaltförmigen Hohlräumen, die in Kommunikation stehen mit älteren Follikeln.

Fig. 21. Hinterer Frontalschnitt durch die linke Thyreoidea einer Larve aus der Versuchskultur D_2, 43/15 (16); LXXXIV. Kleines Organ. Polymorphe, kolloidfreie Follikel mit zylindrischem Epithel. Interfollikuläre Epithelkomplexe. Konfluenz älterer Follikel.

Tafel V (Figuren zu Versuchsreihe 7).

Die bei einem Teil der Bilder bestehenden zahlreichen dunklen Punkte sind Kunstprodukte, die bei der Fixation der Larven entstanden sind. —

Fig. 22. Mittlerer Frontalschnitt durch die linke Thyreoidea einer Larve der Kontrollkultur A_3, 32/12 (12); XL. Normales Organ.

Fig. 23. Mittlerer Frontalschnitt durch die rechte Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur A_3, 30/11 (8); LXV. Die Epithelien sind gegen die Norm etwas erhöht. Unregelmässige Follikel.

Fig. 24. Mittlerer Frontalschnitt durch die rechte Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur A_3, 33/11 (6); LXV. Die Epithelien der Follikel sind hoch geworden. Beginn papillärer intrafollikulärer Gewebsneubildung. Neubildung interfollikulärer junger Einzeldrüsen. — Das Kolloid ist infolge der Behandlung mit Sublimat geschrumpft.

Fig. 25. Mittlerer Frontalschnitt durch die rechte Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur A_3, 39/13 (16); LXXXI. Erhöhte Epithelien. Die intrafollikulären Epithelpapillen sind deutlicher geworden. — Polymorphismus der Einzeldrüsen. Stärkere Neubildung junger Follikel im Interstitium. Kolloidveränderungen.

Fig. 26. Hinterer Frontalschnitt durch die linke Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur A_3, 34/12 (8); LXXVI. Sehr stark erhöhte Epithelien. Verändertes und durch Sublimat geschrumpftes Kolloid. Ein Follikel vor kurzem erst durch Konfluenz entstanden (nicht typischer Fall).

Tafel VI (Figuren zu Versuchsreihe 9).

Fig. 27. Mittlerer Frontalschnitt durch die rechte Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur C, 32/11 (0); LXXII. Die Follikelepithelien sind hochzylindrisch. Das Kolloid zeigt in den einzelnen Bläschen die verschiedenen Grade der Verflüssigung. — Neubildung junger Follikel und — diesbezüglich stellt diese Schilddrüse eine Ausnahme dar — frühzeitiges und verhältnismässig bedeutendes intrafollikuläres Sprossen von Epithelien. Polymorphismus der Follikel.

Fig. 28. Mittlerer Frontalschnitt durch die linke Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur C, 33/11 (0); XCI. Relativ grosse Follikel. Zylindrische

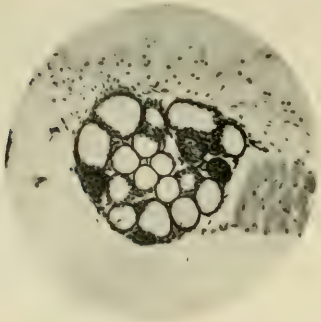


Fig. 1.

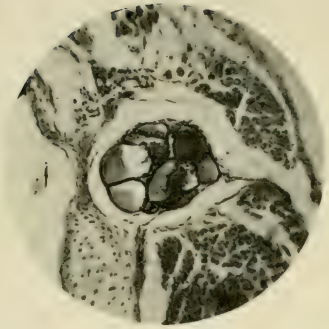


Fig. 2.

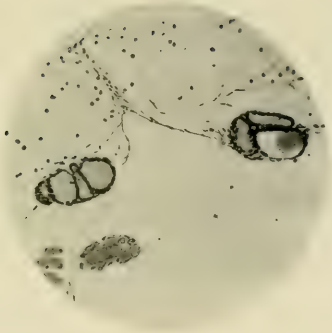


Fig. 5.

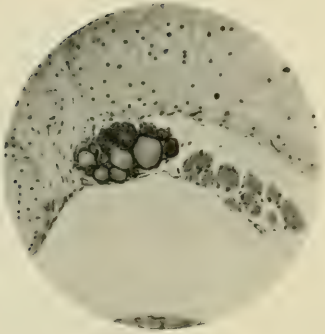


Fig. 3.

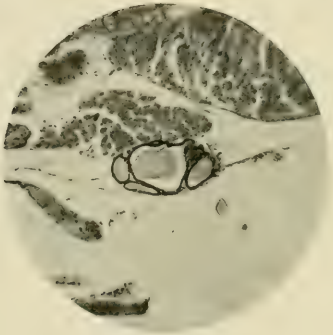


Fig. 4.

Verlag von Martin Hager, Bonn.

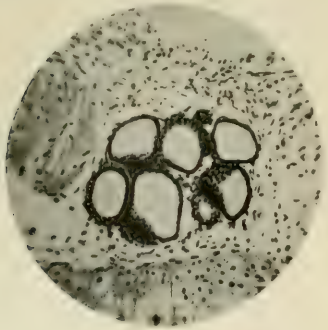


Fig. 6.

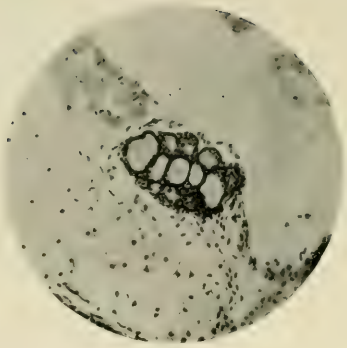


Fig. 7.

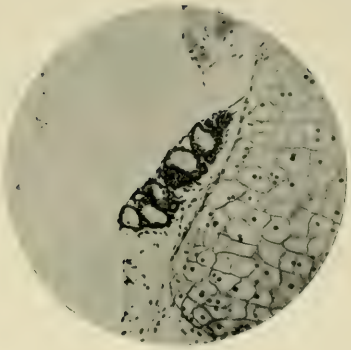


Fig. 8.

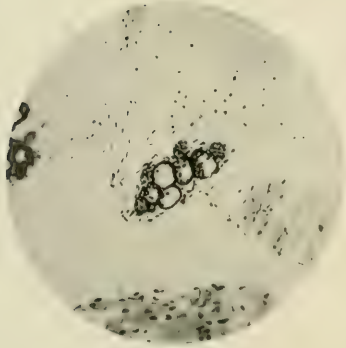


Fig. 9.

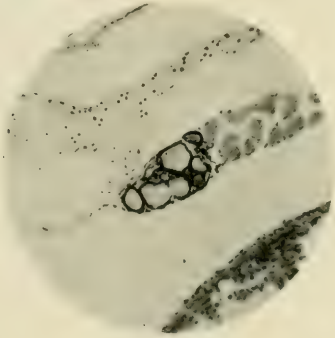


Fig. 10

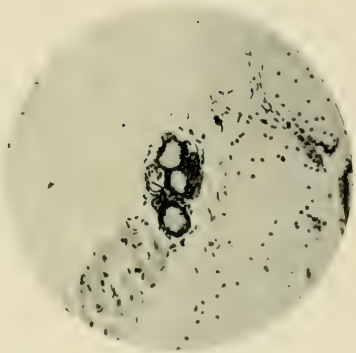


Fig. 11.

Verlag von Martin Hager, Bonn.

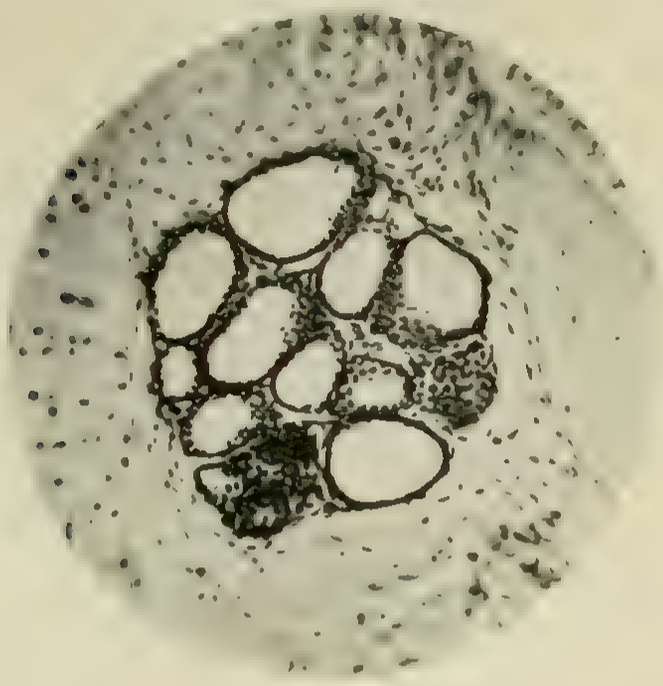


Fig. 12.

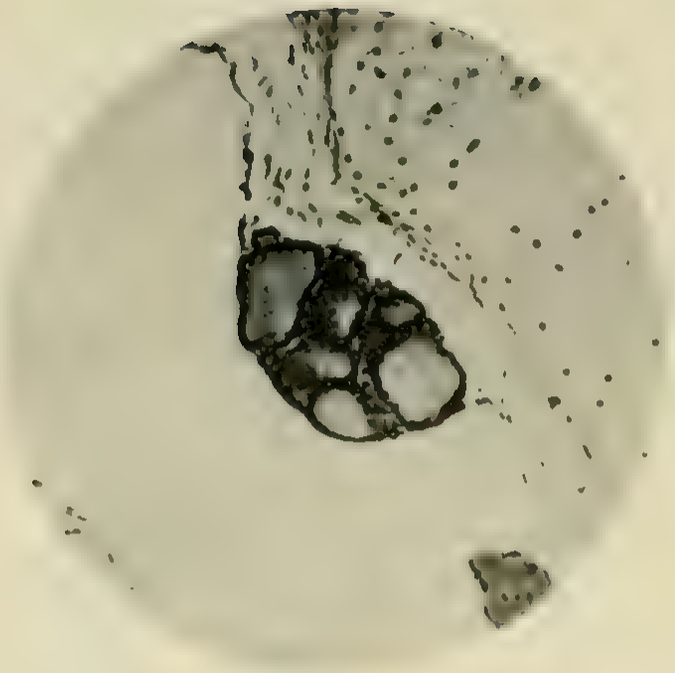


Fig. 13.

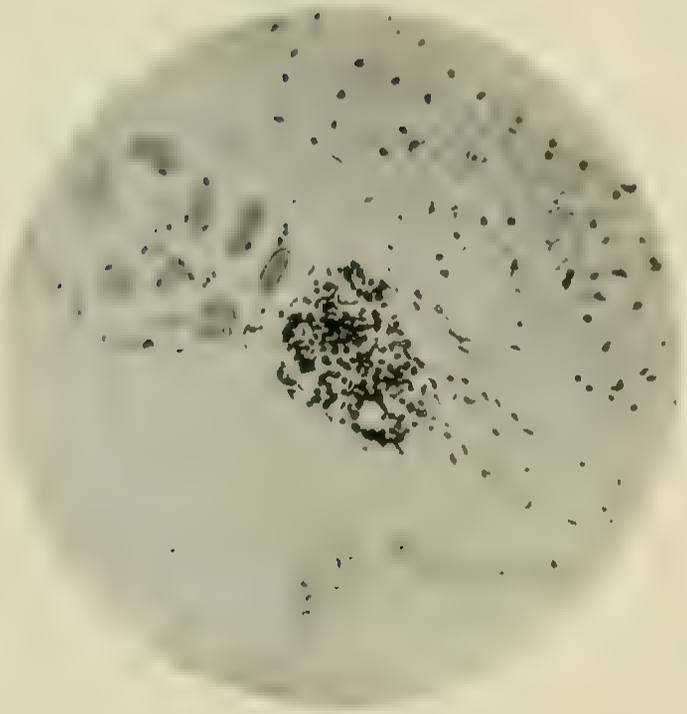


Fig. 14.

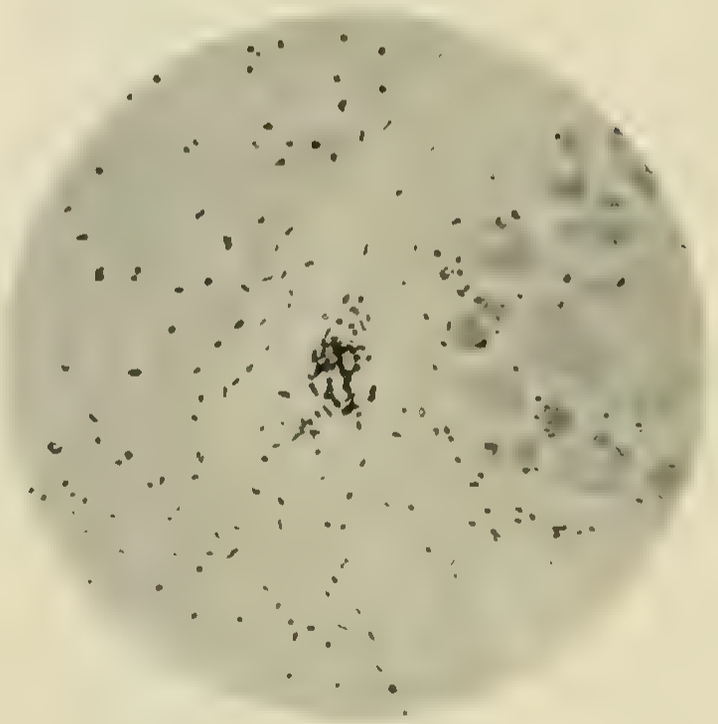


Fig. 15.

Verlag von Martin Hager, Bonn.

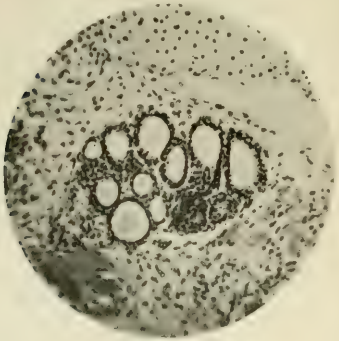


Fig. 16.

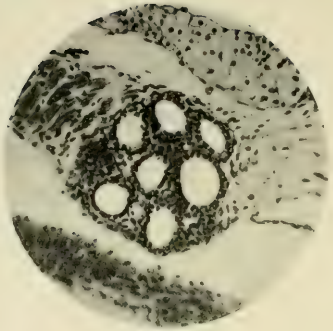


Fig. 17.

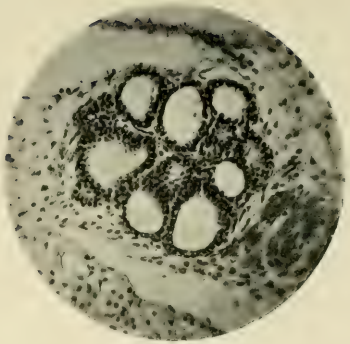


Fig. 18.

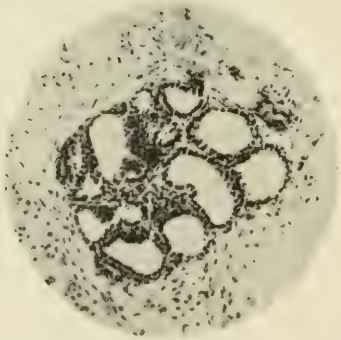


Fig. 19.

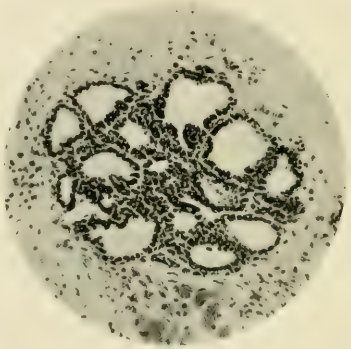


Fig. 20.

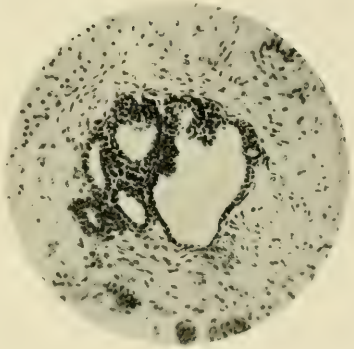


Fig. 21.

Verlag von Martin Hager, Bonn.

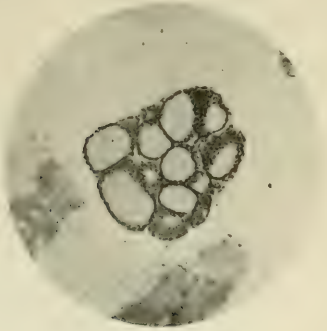


Fig. 22.

Fig. 23.

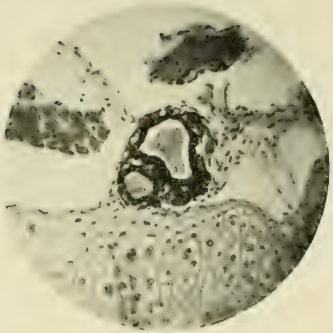


Fig. 26.

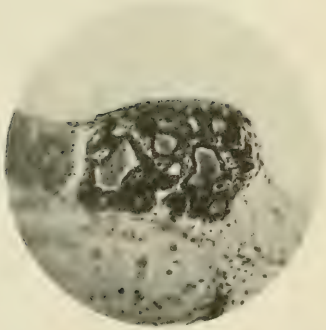


Fig. 24.

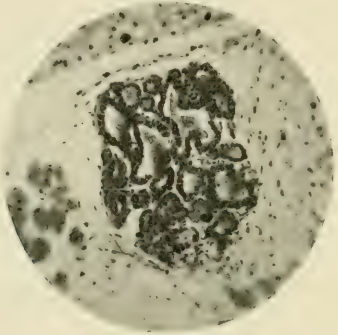


Fig. 25.

Verlag von Martin Hager, Bonn.

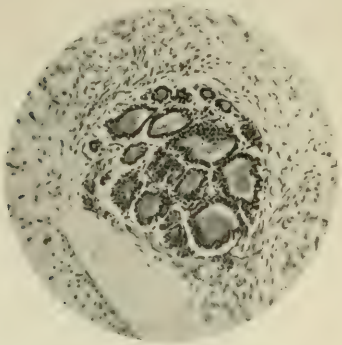


Fig. 27.

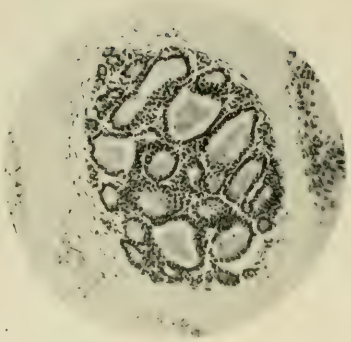


Fig. 28.

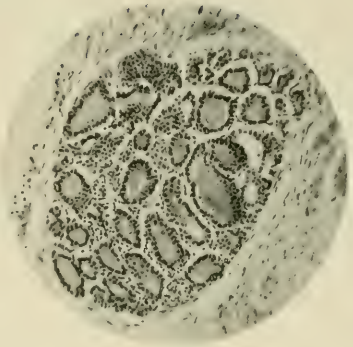


Fig. 31.

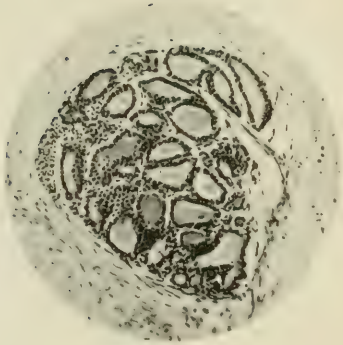


Fig. 29.

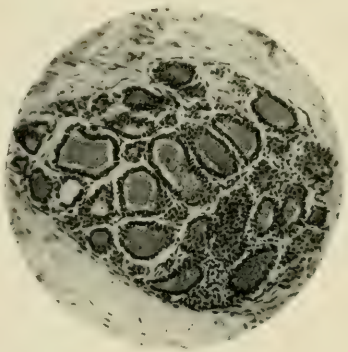


Fig. 30.

Verlag von Martin Hager, Bonn.

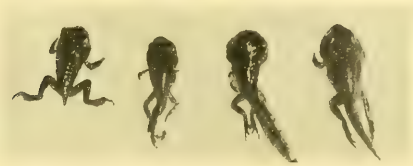


Fig. 32.

Fig. 33.

Fig. 34.

Verlag von Martin Hager, Bonn.

Drüsenepithelien. Man sieht wieder die verschiedenen Grade der Kolloidveränderungen. Die peripher stärkere Veränderung des Sekretes ist erkenntlich: die Vakuolen werden peripherwärts grösser und unschärfer. Interfollikuläre Zellkomplexe. Leichtes intrafollikuläres Wuchern von Epithelien.

Fig. 29. Mittlerer Frontalschnitt durch die linke Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur C, 40/14(0); CXV. Zylindrische Drüsenepithelien. Verschiedene Grade der — teilweise weit vorgeschrittenen — Kolloidveränderungen. Intrafollikuläre Epithelwucherung.

Fig. 30. Mittlerer Frontalschnitt durch die rechte Thyreoidea einer Larve der Versuchskultur C, 45/16(0); CXLII. Sehr grosses Organ mit stark vermehrter Zahl der Follikel. Zylindrische Drüsenepithelien. Verschiedene Grade der Kolloidveränderungen. Hochgradig vermehrte Bildung von interfollikulären Zellkomplaxen mit den verschiedensten Stadien neu entstehender Follikel. Geringgradige intrafollikuläre Epithelwucherung.

Fig. 31. Mittlerer Frontalschnitt durch die rechte Thyreoidea derselben Larve (wie Fig. 30). Sehr grosses Organ mit stark vermehrter Follikelzahl. Zylindrisches Drüsenepithel. Kolloidveränderungen. Interfollikuläre Zellneubildung hier besonders deutlich. Auch etwas deutlichere intrafollikuläre Epithelwucherung mit Andeutung papillärer Zapfen.

Tafel VII (Figuren zu den Versuchsreihen 5 und 9).

Fig. 32. Extrem kleine fast metamorphosierte Fröschchen der Versuchskultur C. (Fünfte Versuchsreihe.) 62—78 Tage alt. Natürliche Grösse.

Fig. 33. Drei neotenische Riesenlarven der Versuchskultur C. (Neunte Versuchsreihe.) 125, 142 und 182 Tage alt. Natürliche Grösse.

Fig. 34. Die kleinsten metamorphosierten Fröschchen der Kontrollkultur C. (Fünfte Versuchsreihe.) 53—57 Tage alt. Natürliche Grösse.

Über die Thermoströme des Muskels.

Im Hinblick auf die Versuche von W. Pauli und J. Matula.

Von

J. Bernstein.

In der Arbeit „Der Thermostrom des Muskels“ [1]) haben W. Pauli und J. Matula Versuche veröffentlicht, durch welche sie die von mir aus den Untersuchungen von L. Hermann und meinen eigenen gezogenen Folgerungen über die Ursachen dieser Thermoströme und die von mir aufgestellte Membrantheorie der bioelektrischen Ströme überhaupt widerlegt zu haben glauben.

L. Hermann hatte festgestellt, erstens dass die Kraft des Längsquerschnittstromes mit der Temperatur des ganzen Muskels steigt und fällt, zweitens dass dasselbe auch in gleichem Maasse geschieht beim partiellen Erwärmen und Abkühlen des Längsschnittes, dass aber drittens keine Änderung der Kraft bei partieller Temperaturänderung des Querschnittes eintritt.

Pauli wendet sich nun gegen die Richtigkeit dieser letzteren Beobachtung, dass der Querschnitt sich beim Erwärmen und Abkühlen indifferent verhält, und ebenso dagegen, dass die partielle Temperaturänderung des Längsschnittes dieselbe Wirkung habe wie die totale des Muskels. Er will gefunden haben, dass Abkühlung des Querschnittes ein Steigen, Erwärmung desselben ein Sinken der Kraft zur Folge habe, ferner dass Erwärmen des Längsschnittes ein stärkeres Steigen, Abkühlung ein stärkeres Sinken der Kraft bewirke als die totale Temperaturänderung des Muskels (s. Fig. 12 S. 374 l. c.).

Sehen wir nun zu, in welcher Weise die Versuche von Pauli angestellt sind.

Es wird in diesen Versuchen, wie bisher, der M. sartorius vom Frosch benutzt. S. 362 heisst es: „Die Sartorien wurden auf beiden Seiten vom Knieende her schnell und sauber bis zum Beckenansatz abpräpariert, dann rasch hintereinander an beiden Beckenenden ab-

1) Pflüger's Arch. Bd. 163 S. 355.

geschnitten, darauf die Querschnitte einige Millimeter tief in die 0,6%-NaCl-Lösung eingetaucht und die Muskeln, wie beschrieben, an der Elektrode befestigt."

Hieraus geht deutlich hervor, dass das abgeschnittene Beckenende des Sartorius von Pauli bereits als künstlicher Querschnitt betrachtet wurde, und dass in einiger Entfernung vom Ende nicht nochmals ein Schnitt angelegt worden ist. Nun weiss aber jeder einigermaassen erfahrene Experimentator in diesem Fach aus den Beobachtungen von du Bois-Reymond[1]), dass die Fasern des Sartorius am Beckenende in einer Strecke von mehreren Millimetern an der kurzen oberen Sehne des Muskels enden, und dass man, um einen vollen künstlichen Querschnitt daselbst zu erhalten, ein Stück (von etwa 3—5 mm Länge) abtrennen muss.

Was Pauli unter Querschnittsableitung versteht, verrät sich aus den Fig. 2 u. 3 seiner Arbeit, in denen die Ableitung zweier hintereinander geschalteter Sartorien, deren er sich in seinen Versuchen meistens bedient hat, abgebildet werden. Hier sieht man, wie das untere spitze Ende eines Sartorius auf dem Beckenende eines anderen, und zwar nicht auf seinem Querschnitt, sondern auf seinem Längsschnittende aufliegt und wie ein feuchter Faden in derselben Anordnung die beiden Muskeln verbindet. Hierzu kommt noch, dass, wie angegeben, die Querschnitte einige Millimeter tief in die 0,6%ige ClNa-Lösung eingetaucht wurden. Dadurch wird auch das Längsschnittende zum Teil nach aussen mit abgeleitet, woraus sich ja auch die Hering'sche Zuckung erklärt.

Pauli hat also in seinen Versuchen niemals von einem reinen künstlichen Querschnitt abgeleitet!

Einen Beweis hierfür geben die Kraftmessungen in seinen Versuchen.

Zwei hintereinander gleichgerichtet geschaltete frische Sartorien gaben bei den Thermoversuchen:

Versuch	Kraft
XVII	52,1 Millivolt
XIX	29,5 „
XX	56,9 „

1) Über das Gesetz des Muskelstromes. du Bois-Reymond's Arch. 1863 S. 685.

Ein frischer Sartorius gibt aber, vom reinen Querschnitt und Längsschnitt abgeleitet, nach Messungen vieler Beobachter meist schon eine Kraft von 40—50 Millivolt und nicht selten mehr.

In den Thermoversuchen von Pauli gaben einzelne Sartorien:

Versuch	Kraft
XV	24,5 Millivolt
XVI	21,1 „
XVIII	31,3 „
XXI	21,3 „
XXII	14,7 „

Hieraus geht klar hervor, dass in den entscheidenden Versuchen von Pauli der vermeintliche Querschnitt sich zum Teil wie Längsschnitt oder unverletztes Faserende verhalten musste. Das Beckenende musste daher beim Erwärmen positive, beim Abkühlen negative Spannung gegen den Längsschnitt annehmen, das heisst der abgeleitete Strom musste beim Erwärmen an Kraft ab- und beim Abkühlen an Kraft zunehmen.

Ebenso erklärt sich hieraus, dass die Kraft beim Erwärmen des ganzen Muskels nicht so stark zunehmen konnte als beim partiellen Erwärmen des Längsschnittes, und dass es sich beim Abkühlen vice versa ebenso verhielt. Die beiden Potentiale, das des Längsschnittes P_l und das des Beckenendes P_e sind einander entgegengesetzt, und es ist das gemessene Potential $p = P_l - P_e$ bei gleicher Temperatur. Wird der Längsschnitt erwärmt, so steige das Potential desselben um P'_l und das gemessene steige auf $p' = P_l + P'_l - P_e$. Beim Erwärmen des ganzen Muskels steige P_e um P'_e; es wird also das gemessene Potential $p'' = P_l + P'_l - P_e - P'_e$. Also ist $p' > p''$.

Gleicherweise verhält es sich beim Abkühlen. P_l vermindere sich um P'_l und P_e um P'_e. Dann ist $p' = P_l - P'_l - P_e$ und $p'' = P_l - P'_l - (P_e - P'_e)$; also ist jetzt $p'' > p'$.

Diese Folgerungen gehen auch direkt aus der Membrantheorie hervor und können zur Bestätigung derselben dienen.

Vergleicht man die graphische Darstellung der Versuche von Pauli in Fig. 12 (S. 372) mit den Versuchsdaten, so erstaunt man über die Übertreibung der ersteren. In der Figur betragen die Vergrösserung und Verkleinerung der Potentiale bei Abkühlung resp. Erwärmung des Querschnittes weit mehr als die Hälfte des gesamten Wertes derselben, und in Wirklichkeit sind sie klein dagegen. Zum Beispiel:

Versuch XVIII	21,5° C. 29,5	10° C. 29,8—30,1—29,9 Millivolt
„ XIX	20° C. 36,8	0° C. 41,4—41,8 Millivolt
„ XX	21,2° C. 57,2	0° C. 60,2 Millivolt
„ XXII	0° C. 15,0	22° C. 13,4 Millivolt

Ebenso verhält es sich mit der Darstellung der Figur für die Erwärmung resp. Abkühlung des Längsschnittes. Sollten, wie es im Text heisst, nur die Potentialdifferenzen aufgetragen werden, so mussten in den Figuren die Abzissen fortgelassen und die Ordinaten nach unten wenigstens punktiert verlängert werden.

Pauli glaubt durch seine Versuche die Resultate Hermann's verbessert und ergänzt zu haben, aber er hat bei Ausführung derselben nicht einmal die von Hermann betonten Vorsichtsmaassregeln beachtet. Hermann warnt ausdrücklich davor, die physiologische Kochsalzlösung als Elektrodenflüssigkeit mit dem Muskel in Berührung zu bringen, weil bei Temperaturdifferenzen der Elektroden störende Potentialdifferenzen auftreten, die sich auch am toten Muskel zeigen. Er hat daher den untersuchten Muskel mit langen Streifen toter Muskelsubstanz abgeleitet und erst an diese ausserhalb des Temperaturbades die Kochsalzelektroden angelegt. Pauli hält diese Vorschrift für überflüssig und beruft sich auf das Verfahren von Verzár[1]), welcher im physiologischen Institut in Halle die Thermströme des Nerven untersuchte und sich hierbei der Ableitung mit Kochsalzfäden bediente. Es geschah dies erst, nachdem bemerkt war, dass durch Hitze abgetötete Nerven noch Reste von Eigenstrom behielten und dadurch die Resultate störten. Zum Glück wurden aber an den mit Kochsalzfäden abgeleiteten toten Nerven die störenden Potentiale fast unmerklich. Es konnten also die Kochsalzfäden als Elektroden unbedenklich benutzt werden[2]).

1) Über die Natur der Thermoströme des Nerven. Pflüger's Arch. Bd. 143 S. 252, s. S. 256.

2) Zur Erklärung des verschiedenen Verhaltens von Muskel und Nerv in dieser Beziehung möchte ich darauf hinweisen, dass die Nervensubstanz nicht so viel Salze zu enthalten scheint als die Muskelsubstanz. Nach Abderhalden (Lehrb. d. physiol. Chemie 1915) enthält die weisse Nervensubstanz vom Rind 2,75 K und 2,15 Na pr. m. und die Muskelsubstanz 4,65 K_2O und 0,77 Na_2O pr. m.

Welche Störungen diese Potentiale in den Versuchen Pauli's hervorbrachten, ist unkontrollierbar. Sieht man sich ferner die Versuchsprotokolle Pauli's näher an, so bemerkt man, dass sich die Perioden der Temperaturen über sehr lange Zeiträume erstreckten, welche meist 10—20 Minuten und mehr betrugen, und dass niemals, ausser im Versuch XX, eine Abkühlung zwischen zwei Erwärmungen, oder umgekehrt, lag. Es fand sonst nur ein einmaliger Wechsel der Temperatur statt, der sich nicht wiederholte. Der ganze Versuch dehnte sich meist über 1 Stunde aus. Aus solchen Beobachtungen kann man keine sicheren Zahlenwerte gewinnen, da man doch weiss, dass der Muskelstrom gewöhnlich ständig sinkt, wie auch Pauli selbst angibt (Fig. 5 u. 6).

In Hermann's und meinen Versuchen dieser Art wurde dagegen so schnell und so oft als möglich zwischen der Einwirkung hoher und niederer Temperatur gewechselt, um vergleichbare Mittelwerte zu gewinnen. Auch bei langdauernder Abkühlung oder Erwärmung lag die eine immer zwischen zwei anderen.

Die lange Dauer der Temperaturperioden hängt in den Paulischen Versuchen, wie mir scheint, mit der Benutzung eines Elektrometers (von Dolezalek) zusammen. Dieses für physikalische Versuche gewiss ausgezeichnete Instrument scheint mir für vorliegenden Zweck weniger geeignet als ein aperiodisches Galvanometer, da eine jede Ablesung die Beobachtung von vier Schwingungen erfordert, während man beim Galvanometer mit Hilfe des Kompensators die Skala beständig auf Null hält und die Kraft sofort abliest. Von einer Polarisation durch den Muskelstrom, welche Pauli vermeiden will, ist bei Kompensation nicht die Rede.

Vor allem hat Hermann den reinen thermischen Querschnitt des Muskels, welcher durch 3 mm tiefes Eintauchen des Beckenendes in Öl von 45° C. hergestellt wurde, aufs sorgfältigste an den toten Muskelstreifen angelegt und mit Fäden befestigt. Auch hat er nicht das spitze untere Sehnenende, sondern reinen vollen Längsschnitt in derselben Weise abgeleitet, da die Fasern bekanntlich an den Sehnenenden allmählich absterben. Ich habe diese Versuche in dieser Form selbstverständlich wiederholt und mich von ihrer Richtigkeit hin-

Vielleicht handelt es sich namentlich um den Unterschied im Gehalt freier dissoziierter Kaliumsalze im Muskel und Nerv. Wahrscheinlich entstehen beim Muskel die störenden Potentialdifferenzen zwischen Kochsalz- und Kaliumphosphatlösung.

reichend überzeugt. Besonders frappierend ist der Versuch, wenn man zunächst eine Zeitlang den langsamen Rückgang des Muskelstromes bei Zimmertemperatur an der Skala kompensierend verfolgt und dann plötzlich den Querschnitt in ein Ölbad von höherer oder niederer Temperatur eintaucht. Es erfolgt hierbei auch keine Spur einer Änderung im langsamen Gang der Skala, während beim Eintauchen des Längsschnittes die Wirkung sofort anhebt.

Pauli glaubt auch, aus den Hermann'schen Versuchen einige zu seinen Gunsten anführen zu können, in denen der Querschnitt eingetaucht wurde. Aber erstens fehlt in diesen jede Abwechslung der Temperatur (ausser in Versuch 3), aus welcher Mittelwerte zu entnehmen wären; zweitens sind diese Änderungen sehr klein und betragen nur 1,5—10 Kompensatorgrade [1]), während die Temperatur zwischen 0—4° C. und 20—21° C. oder 22 bis 40° C. wechselt.

Hätten diese Änderungen etwas zu bedeuten, so wären sie dem Scharfblick Hermann's nicht entgangen.

Ich darf daher nach dieser Kritik die Hermann'schen Resultate gegen die Pauli's sehr entschieden in Schutz nehmen und daran die Mahnung knüpfen, dass alle späteren Untersucher auf diesem Gebiete sich die exakte Hermann'sche Versuchsmethodik zum Muster nehmen möchten.

Pauli glaubt, dass seine Resultate am Muskel zugleich auch die von Verzár am Nerven erhaltenen erklären. Die Versuche von Verzár lassen sich aber nach der Membrantheorie deuten, wenn man die Ranvier'schen Einschnürungen als Zellgrenzen betrachtet, welche von semipermeablen Membranen gebildet werden. Zu einer solchen Annahme liegt nach den Engelmann'schen Beobachtungen volle Berechtigung vor. Nach diesen stirbt die verletzte Nervenfaser nur bis zur nächsten Einschnürung ab, wobei der Strom bis fast auf Null sinkt. In der verletzten Muskelfaser dagegen schreitet der Absterbeprozess vom Querschnitt aus unaufhaltsam bis zum anderen Ende vor. Diese wesentliche Strukturverschiedenheit und die damit zusammenhängende Verschiedenheit des physiologischen Verhaltens zwischen Nerv- und Muskelfaser kann doch nicht ohne Bedeutung sein und glattweg vernachlässigt werden, wie es von Pauli geschieht.

Pauli fühlt sich nun ferner berufen, die Alterationstheorie

1) Ein Grad etwa gleich $^1/_{300}$ der Gesamtkraft.

gegen meine Membran- und Präexistenztheorie in Schutz zu nehmen und neu zu begründen. Dabei bedenkt er aber nicht, dass seine Folgerungen a fortiori die Hermann'sche Annahme einer Potentialdifferenz zwischen absterbender und lebender Substanz widerlegen würden, wenn sie richtig wären. Nach Hermann müsste die Erwärmung des Querschnittes die Stromkraft verstärken, die Abkühlung dieselbe vermindern. Nach den Pauli'schen Versuchen soll es umgekehrt sein.

Dann betrachtet Pauli den unverletzten Muskel, dessen Enden von 0,6 %iger ClNa-Lösung abgeleitet sind (Fig. 13). Die eine Hälfte des Muskels nebst angrenzender Kochsalzlösung ist auf höherer Temperatur, T_1, die andere Hälfte auf niederer, T_2, gehalten. Pauli nimmt hier erstens ein Potential an der Grenze ($a\,a'$) zwischen wärmerer und kälterer Muskelsubstanz an, wie es Hermann voraussetzte. Er nimmt zweitens ein Potential auf der einen Seite des Systems zwischen wärmerer und kälterer Kochsalzlösung an ($b\,b'$).

Diese beiden Potentiale würden nach der Theorie von Nernst[1]) aus dem Temperaturgefälle im Muskel und in der Kochsalzlösung herzuleiten sein. Hierzu kämen aber noch die beiden Potentiale an den Trennungsflächen zwischen Muskel und Kochsalzlösung. Alle diese Potentiale würden sich aber nahezu aufheben, wenn man sich nach Hermann der Ableitung der lebenden mit toter Muskelsubstanz bedient, da man annehmen darf, dass in beide dieselben Elektrolyte den Strom leiten und ihre Konzentrationen, die sich jedenfalls sehr nahestehen, für die Potentiale des Temperaturgefälles nicht in Betracht kommen[2]). Trotzdem bleibt eine erhebliche thermoelektrische Potentialdifferenz in diesem Falle bestehen, welche die Membrantheorie aus der Präexistenz der Membranpotentiale an der lebenden Muskelfaser herleitet.

An seine theoretische Betrachtung schliesst Pauli einen Versuch an, durch den er unfreiwillig die Alterationstheorie widerlegt. Es wird (S. 379) ein 2 cm breiter Abschnitt am Querschnittsende des Sartorius durch Erhitzen auf 60° C. abgetötet und dann in der früheren Weise mit Kochsalzelektroden von beiden Enden abgeleitet. Taucht man nun das äussere Querschnittsende in das Temperatur-

---

1) Theoretische Chemie 1913 S. 81 und Duane, Über elektrolytische Thermoketten. Wiedemann's Annalen Bd. 65 S. 374.

2) Siehe oben Nernst, l. c.

bad, so erhält man die typische Änderung des abgeleiteten Muskelstroms bei Erwärmung und Abkühlung. Taucht man aber darauf auch das „Übergangsstück zwischen verletzter und unverletzter Muskelsubstanz" in das Temperaturbad, so war eine sichere Änderung der E. M. K. nicht zu erkennen.

Die Erklärung ist einfach. Beim Eintauchen der Trennungsfläche vom toten Muskel in Kochsalzlösung trat die daselbst erzeugte Potentialdifferenz auf. Zwischen toter und lebender Muskelsubstanz ist aber eine solche nicht vorhanden. Diese Folgerung zieht Pauli selbst, und doch verteidigt er die Alterationstheorie. In diesem Falle hatte Pauli endlich einmal einen reinen Querschnitt angelegt. Hätte er diesen mit totem Muskelstreifen statt mit Kochsalzelektrode abgeleitet, so wäre sicherlich auch die erste Potentialdifferenz nicht aufgetreten.

Auf weitere theoretische Betrachtungen Pauli's einzugehen, erscheint mir hiernach zwecklos.

Schliesslich bemängelt Pauli die von mir angestellten Versuche, in welchen ich beobachtet hatte, dass die E. M. K. des Muskelstroms den absoluten Temperaturen des Muskels annähernd proportional sind. Er behauptet, dass die thermische Änderung nur einen überaus geringen Bruchteil der E. M. K. des Bestandstroms ausmache, und führt ein von mir (Elektrobiologie S. 92) gegebenes Beispiel an, in welchem sie für 8° C. 3—4% betragen habe. In diesem Beispiel beträgt aber die maximale Temperaturdifferenz 12,2° C., die thermische Änderung der E. M. K. ist gleich 655,44 — 608 = 47,54, also etwa gleich 8%. Irgendeine geringere Temperaturdifferenz in diesem Versuch herauszugreifen und dafür die prozentische Änderung zu berechnen, ist ganz willkürlich und trügerisch. Für 1° C. Temperaturdifferenz wäre der Wert selbstverständlich dementsprechend geringer. In vielen Versuchen schwankten aber die Temperaturdifferenzen bis etwa 20° C., und dementsprechend wuchsen die Änderungen der E. M. K. Etwas ganz anderes sind die prozentischen Abweichungen der beobachteten von den berechneten Werten der E. M. K. Hätte sich Pauli die betreffenden Versuche und zugehörigen Berechnungen in meiner Originalarbeit[1]) näher angesehen, worauf ich wohl Anspruch machen durfte, so würde er zu einem anderen Urteil darüber gekommen sein. In der in der Elektrobiologie S. 91

1) Pflüger's Arch. Bd. 92. 1902.

angeführten Tabelle beträgt diese Abweichung ohne Korrektion im Mittel 3,3%, dagegen in dem Beispiel S. 92 mit Korrektion für die durch das zeitliche Absterben bewirkten Änderungen der Kraft im Mittel nur 0,3%. Ebenso verhält es sich mit den in meiner Arbeit angeführten Versuchen der Versuchsreihe II (S. 547). Die prozentischen Abweichungen sind hier nicht besonders angegeben, da die berechneten und beobachteten Werte einander so deutlich nahekommen.

Hierzu kommt noch, dass vollständige Dissoziation der Elektrolyte vorausgesetzt ist und auf die Temperaturkoeffizienten der in Betracht kommenden Ionenbeweglichkeiten keine Rücksicht genommen werden konnte. In keinen physikalischen und physikalisch-chemischen Versuchen dieser Art kann die Übereinstimmung von berechneten und beobachteten Werten eine bessere sein. Ich muss dies ganz besonders hervorheben, da sich Pauli auch auf die Darstellung von Cremer (Handb. d. Physiol. Bd. 4 S. 866. 1909) beruft. In dieser ist nur die empirische Kurve der Änderung der E.M.K. mit der Temperatur wiedergegeben, die freilich nur als grobe Annäherung an das Proportionalitätsverhältnis angesehen werden kann, dagegen sind in derselben meine weiteren Versuche und Berechnungen, auf die ich oben hingewiesen habe, nicht angeführt.

Ich komme somit zu dem Resultat, dass Pauli in seinen Versuchen durch eine fehlerhafte Methodik zu falschen Schlussfolgerungen gelangt ist, und dass er keine stichhaltigen Einwände gegen die von mir aufgestellte Membrantheorie der bioelektrischen Potentiale vorgebracht hat.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Utrecht.)

Über eine neue vasomotorische Automatie.

Von

Dr. **C. E. Benjamins**, Hals-, Ohren- und Nasenarzt in Utrecht
und
Dr. **G. F. Rochat**, Augenarzt.

(Mit 17 Textfiguren.)

Einleitung.

Bei unseren Versuchen über die Fortbewegung der Tränen [1]), wobei wir bei Kaninchen ein Glasröhrchen in den fazialen Teil des Tränennasenkanals hineinsteckten und mit einer Fluoreszinlösung füllten, sahen wir fortdauernde rhythmische Bewegungen der Flüssigkeitssäule. Eine Reihe von Versuchen hat ergeben, dass diese Druckschwankungen durch eine vasomotorische Automatie verursacht werden.

Ehe wir näher über unsere speziellen Experimente berichten, möchten wir zuerst auch hier unsere Operationsmethode kurz beschreiben für diejenigen, die diese interessante Erscheinung nachprüfen wollen.

Operationsverfahren.

Unsere Versuchstiere wurden durchweg mit Urethan betäubt. Bei einer Dosis von 1—1,5 g Urethan pro Kilogramm Tier (in 10 %-Lösung per Schlundsonde) lagen die Tiere, im tiefsten Schlaf, ganz bewegungslos, was zur Registrierung der kleinen Bewegungen in unserem Manometer absolutes Erfordernis war. Das Tier wurde in Rücken- oder Bauchlage auf dem Operationstisch aufgespannt und der Kopf während der Operation von einem Gehilfen mit der Hand fixiert. Durch Scherenschnitte wird die Mundspalte an der betreffenden Seite bis zum ersten Molar erweitert und die Wundränder sorgfältig,

1) Experimente über die Tränenableitung. Graefe's Arch. f. Ophthalm. Bd. 91 H. 1. 1915.

behufs Blutstillung, umstochen. Es liegt dann die Schleimhaut des Oberkiefers bloss. Diese wird 1/2 cm vom Kieferrande und diesem parallel bis auf den Knochen eingeschnitten und das Periost beiseitegeschoben. Eine mit einem Faden armierte gekrümmte Nadel wird an der oberen Seite in der Mitte des Schnittes unter das Periost eingestochen und zur Mitte der Schnauze herausgeholt. Wird der Faden zugeknöpft, so ist der obere Wundrand schon abgehoben und kann durch Zug an den Faden ganz abgehalten werden. In der kaudalen Ecke des Schnittes findet man dann den Rand des Foramen infraorbitale und die hier austretenden Gefässe und Nervenstämme.

Das Foramen dient zur Orientierung, denn es markiert die hintere Grenze der künftigen Knochenlücke. Der Tränenkanal verläuft knapp dem oberen Rande des Foramen entlang in einer Richtung schräg nach vorn und unten. Die Knochendecke ist, wo sie den Tränenkanal bedeckt, etwas kompakter, und so ist deutlich zu erkennen, wo man den kleinen flachen Meissel aufsetzen soll. Am besten fängt man ungefähr 1 cm nach vorn vom Foramen infraorbitale an und trägt den Knochen in dünnen Lamellen schabend oder meisselnd vorsichtig ab.

Alsbald sieht man den häutigen Tränennasengang als ein ungefähr 2 mm breites braunes Band durchschimmern. Sobald man ihn an einer kleinen Stelle entblösst hat, wird mit einer starken Hakenpinzette der Knochen über den Kanal nach der Schnauze zu weiter abgebröckelt bis an die Wurzel des grossen Schneidezahnes. Auf diese Weise bekommt man den Schlauch auf einer 2 oder 3 cm langen Strecke zu sehen.

Mit einem stumpfen Häkchen kann man dann unter ihn fahren und ihn vorsichtig aus seiner knöchernen Halbrinne herausheben und einen Faden unterschieben. Mit einem feinen spitzen Messerchen wird dann ein kleiner longitudinaler Einschnitt in seine Wand gemacht, wobei man, sowie man das Lumen richtig eröffnet hat, öfters einen Tropfen milchiger Flüssigkeit heraustreten sieht. Beim Kaninchen enthält nämlich regelmässig der Tränenschlauch etwas eiterähnliche Flüssigkeit. In den kleinen Schlitz wird dann ein ganz dünnes, im stumpfen Winkel gebogenes Glasröhrchen eingeführt und mittels des untergeschobenen Seidenfadens fest eingebunden (s. Fig. 1).

Das Einführen des Röhrchens geschieht am besten unter Benutzung einer binokularen Lupe. Nachdem das Röhrchen eingebunden ist, wird der Kopf mit einem Tatin'schen Kopfhalter fixiert. Den

gewöhnlichen Czermak'schen Kopfhalter kann man nicht anwenden, weil bei diesem der Kopf die Atembewegungen mitmacht, was bei der Registrierung sehr störend sein würde. Wenn das Tier in Bauchlage liegt, sieht man nun sehr bald trübe Flüssigkeit in das vertikalgestellte Ende des Röhrchens aufsteigen. Es ist unbedingt nötig,

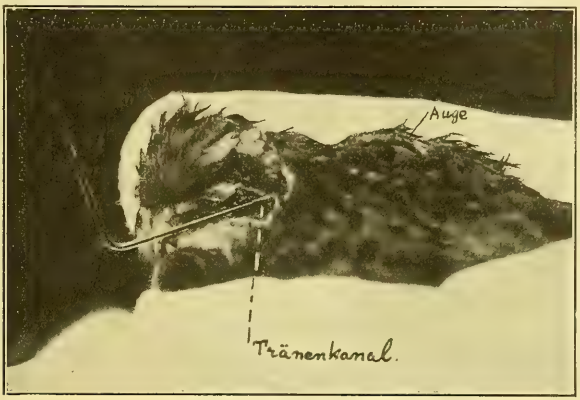


Fig. 1. Glasröhrchen im Tränenkanal.

jetzt den Tränenkanal mit einer Anel'schen Spritze vom Tränenpunkt aus durchzuspritzen, weil der eiterähnliche Inhalt öfters kleine Bröckel enthält, die das Röhrchen verstopfen könnten. Als Spülflüssigkeit wurde eine stark verdünnte Fluoreszin-Ringer-Lösung benutzt.

Wenn man jetzt die in dem Röhrchen ein paar Zentimeter hochstehende Flüssigkeitssäule beobachtet, sieht man, dass diese deutliche kleine, rhythmische Schwankungen macht, die annähernd dem Rhythmus der Atmung folgen. Zum näheren Studium dieser Bewegungen wurde mittels einer kleinen Bogenlampe ein konvergentes Strahlenbündel auf den Flüssigkeitsmeniskus geworfen, wodurch ein Schatten auf der Spalte eines photographischen Registrierschlittens entstand; durch eine Kollektivlinse wurde das Bild des Schattens scharf eingestellt. So war es möglich, die etwa zwanzigmal vergrösserten Bewegungen des Meniskus näher zu beobachten und photographisch zu registrieren.

Im Anfange haben wir an die verschiedenen Möglichkeiten einer Wirkung von aussen auf den Tränennasenapparat gedacht, zum Beispiel an rhythmische Kontraktionen der Gesichtsmuskulatur und der Nickhaut, an Druckschwankungen des Bulbus oculi oder in den zahl-

reichen orbitalen Drüsen. Diese konnten aber alle ausgeschlossen werden, weil bei Exenteration der Orbita und Curarelähmung die Erscheinung ruhig weitergeht. Wir müssen also die Ursache der Druckschwankungen im Tränenkanal selbst suchen. Man könnte an rhythmische Kontraktionen glatter Muskelfasern denken, wie es im Urether der Fall ist. Allein wir konnten trotz genauer mikroskopischer Untersuchung, unter Benutzung verschiedener Färbemittel, keine solchen Muskelfasern ausserhalb der Gefässwände finden. Weil nun, wie aus nebenstehender Fig. 2 ersichtlich, in der Wand des Tränenkanals soviele weite Bluträume bestehen, da bleibt uns nur übrig, die Druckschwankungen der rhythmischen Erweiterung und Verengerung dieser Bluträume zuzuschreiben.

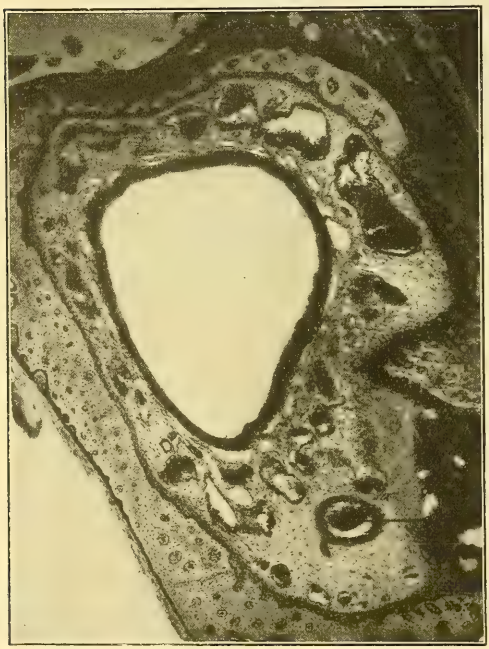


Fig. 2. Tränennasengang des Kaninchens. *a* = Arterie, alle anderen grösseren Gefässe sind kavernöse Venen.

Im Einklang hiermit steht die Tatsache, dass beim Ausschalten der ganzen Kopfzirkulation, durch Abbinden des Halses nach Abtragung einiger Dornfortsätze und Wirbelbogen [1]), die Bewegungen sofort aufhören, was nicht der Fall sein würde, wenn die Ursache ausserhalb der Blutgefässe gelegen wäre. Folgende Versuche wurden nun zum näheren Studium der Erscheinung gemacht.

I. Verhältnis zu der Atmung.

Die Gefässe des Tränenkanales haben einen venösen Charakter (die Gründe hierfür werden weiter unten angegeben werden), es war

1) Dass die hierbei stattfindende Rückenmarkdurchtrennung nicht die Ursache des Stillstandes ist, lehrten uns spätere Versuche, wobei das Rückenmark hoch oben durchschnitten wurde und doch die Schwankungen fortdauerten.

deshalb an erster Stelle geboten, zu untersuchen, ob nicht der mechanische Einfluss der Atmung auf den Druck des venösen Blutgefässsystems im Spiele war.

Dieses war nicht der Fall, weil beim breiten Öffnen der Brusthöhle, durch Spaltung des Sternums in der Mittellinie sowie nach Lähmung der Atemmuskulatur durch Curare während der intratrachealen Luftinsufflation nach Meltzer-Auer, die Druckschwankungen im Tränenkanal ruhig weitergingen (s. Fig. 4 u. 10).

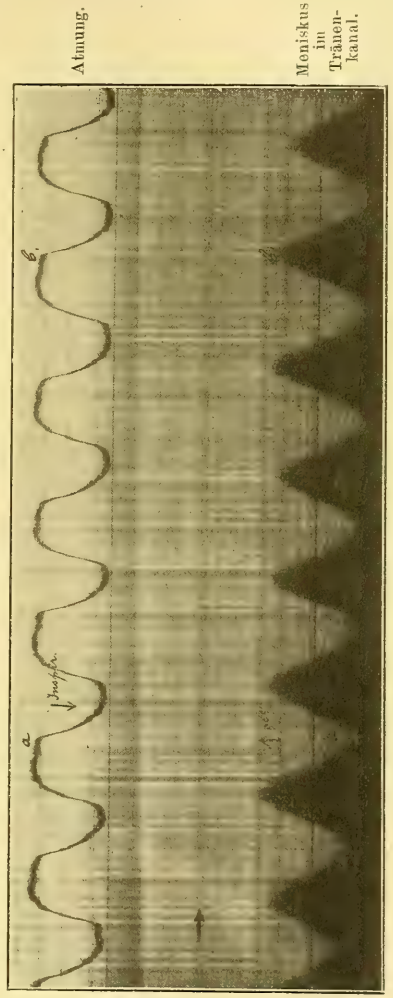


Fig. 3. Atmung und vasomotorische Wellenbewegung im Tränenkanal.

Hiermit war die Unabhängigkeit unserer Erscheinung von dem mechanischen Einfluss der Atmung bewiesen, es kam jetzt darauf an, das Zeitverhältnis zwischen beiden näher zu verfolgen. Dazu wurden die Atembewegungen in der üblichen Weise registriert, durch Einbinden eines Glasröhrchens in der Trachea und Gummirohrverbindung mit einer Wulf'schen Flasche, worauf eine Marey'sche Kapsel gesteckt war. Das Bild des Schreibhebels wurde von einer zweiten kleinen Bogenlampe neben derjenigen des Meniskus im Tränenröhrchen auf der Spalte des Registrierschlittens entworfen.

In Fig. 3 findet man eine in dieser Weise erhaltene Kurve. Daraus ist ersichtlich, dass die beiden Bewegungen nicht dasselbe Tempo haben. Bei *a* sieht man, dass die aufwärtsche Linie der Druckschwankungen mit der Inspiration zusammenfällt, während bei *b* dieselbe mit der Exspiration verbunden ist. Es besteht also

kein festes Verhältnis zwischen Druckschwankung im Tränenröhrchen und einer bestimmten Periode der Atembewegung. Bei unseren weiteren Versuchen zeigte sich nun, dass manchmal die beiden Bewegungen vollkommen synchron waren, öfters aber die eine Bewegung etwas schneller ging und auch das Verhältnis umgekehrt sein konnte. So fanden wir zum Beispiel das eine Mal 14 Meniskusschwankungen auf 13 Atembewegungen, das andere Mal, bei einem anderen Kaninchen, 9 Bewegungen im Tränenkanal auf 11 Atemperioden.

Wurde nun das Tempo der Atmung künstlich schneller oder langsamer gemacht (doppelseitige Vagotomie, künstliche Atmung in wechselndem Takt), dann sahen wir nach kurzer Zeit eine Änderung im Tempo der Druckschwankungen im gleichen Sinne folgen, sie wurden aber nicht ganz synchron.

Im allgemeinen kann man sagen, dass das Tempo der Druckschwankungen im Tränenkanal demjenigen der Atmung sehr nahe kommt, manchmal vollkommen damit übereinstimmt und dem Geschwindigkeitswechsel der letzteren im gleichen Sinne folgt.

Weiter unten werden wir auf den inneren Zusammenhang zwischen unserer Erscheinung und der Atmung näher eingehen.

II. Verhältnis zu den Schwankungen im Blutdruck.

Wie aus den Figuren 4 und 7 ersichtlich, kommen im Tränenkanal Wellen erster, zweiter und dritter Ordnung vor. Die ersten, pulsatorischen, entstehen durch die Nachbarschaft einer ziemlich grossen Arterie, die dem ganzen Kanale entlang knapp an der Wand verläuft; sie sind also bloss fortgeleitet. Es sind nun die Wellen zweiter und dritter Ordnung, die wir zu vergleichen haben mit denen des allgemeinen Blutdruckes. Die Wellen zweiter Ordnung im Blutdruck, die sogenannten Atemschwankungen, die, unter dem Namen Traube-Hering'sche Wellen, auch beim curarisierten Tiere zutage treten während der Asphyxie beim Aufhören der künstlichen Atmung und bekanntlich im letzten Falle eine vasomotorische Erscheinung darstellen, ausgelöst von einem Zentrum in der Medulla oblongata, sind in der letzten Zeit näher studiert worden von Foā[1]), der unsere Kenntnisse wesentlich erweitert hat. Durch die

1) C. Foā, Periodische Automatie des herzhemmenden und des vasomotorischen Bulbärzentrums. Pflüger's Arch. Bd. 153. 1913.

Meltzer-Auer'sche intratracheale Insufflation war er imstande, seine curarisierten Tiere stundenlang am Leben zu erhalten und die Blutdruckschwankungen zu studieren, unter Ausschaltung des mechanischen Einflusses der Atmung. Er fand nun, dass dabei regelmässig die Wellen zweiter Ordnung im Blutdruck fortbestehen bleiben und in nichts abweichen von denjenigen beim nicht curarisierten Tiere, dass also die Asphyxie dazu nicht unbedingt notwendig sei. Dadurch lag die Berechtigung vor, anzunehmen, dass die Wellen zweiter Ordnung auch beim normalen Tiere eine vasomotorische Erscheinung darstellen. Auch fand er das Zentrum hierfür in der Medulla oblongata. Was die Wellen dritter Ordnung (Sigm. Meyer'sche Wellen) anbelangt, so kommt Foā zu der Schlussfolgerung, dass sie, wie schon früher Luciani behauptet hat, eine periphere Gefässmuskelerscheinung darstellen.

Da nun Nolf und Plumier[1]) durch ihre onkographische Registrierung gezeigt haben, dass die Traube-Hering'schen Wellen im ganzen arteriellen Gefässsystem zu gleicher Zeit vorkommen, und weiter Wertheimer[2]) sie auch im venösen Kreislauf gefunden hat, war es angezeigt, unsere Erscheinung mit den Wellen des Blutdruckes beim curarisierten Tiere zu vergleichen.

Zu dem Zwecke haben wir den Blutdruck mittels einen Ludwig-schen Quecksilber-Manometers registriert. Die Registrierung geschah photographisch durch Projektion der Spitze des Schreibhebels auf der Spalte des Schlittens, neben dem Bilde des Flüssigkeitsmeniskus im Tränenkanalröhrchen.

In einigen Versuchen wurden auch die Atembewegungen resp. der Stillstand derselben in einfacher Weise mitregistriert. Es wurde zur Lähmung der Atemmuskulatur das Curaril von Dr. Byk (1 ccm = 50 Mäuse tot) intravenös eingespritzt. Meistens genügte für den Anfang 1 ccm, und nach Bedarf wurde noch etwas nachgespritzt.

Doppelseitige Vagotomie wurde öfters gemacht und die Tiere immer am Leben behalten durch die Meltzer-Auer'sche Insufflation bei einem Drucke von 1—3 cm Quecksilber.

Beim nicht curarisierten Tiere fanden wir natürlich dieselben Abweichungen im Tempo der Bewegungen wie bei den Atmungsversuchen, weil doch die Blutdruckschwankungen zweiter Ordnung mit der Atmung isochron sind. Beim curarisierten Tiere fanden wir

1) C. Nolf et L. Plumier, Méchanisme des courbes de Traube-Hering. Journ. de phys. et de path. génér. t. 6. 1904.

2) E. Wertheimer, Influence de la respiration sur la circulation veineuse des membres inférieurs. Arch. de physiol. norm. et path. 1895.

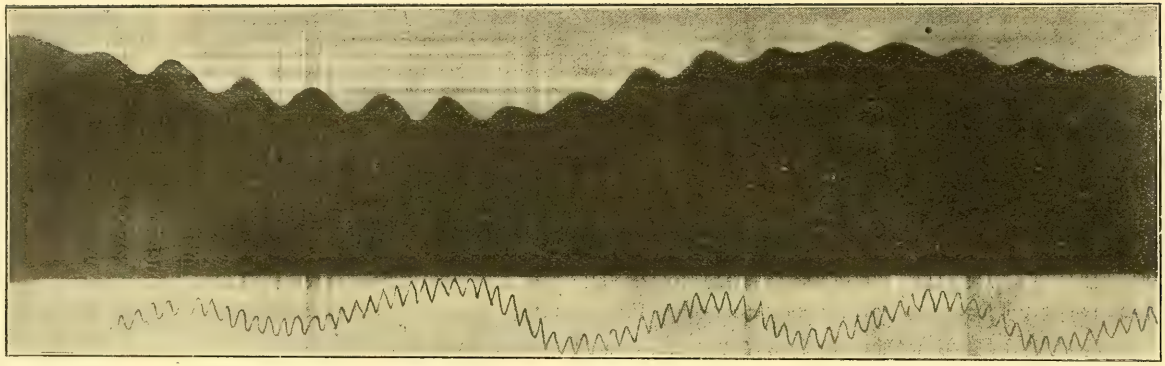


Fig. 4. Wellenbewegung im Tränenkanal und Blutdruckschwankungen beim völlig durch Curaril gelähmten Kaninchen. Künstliche Atmung nach Meltzer-Auer.

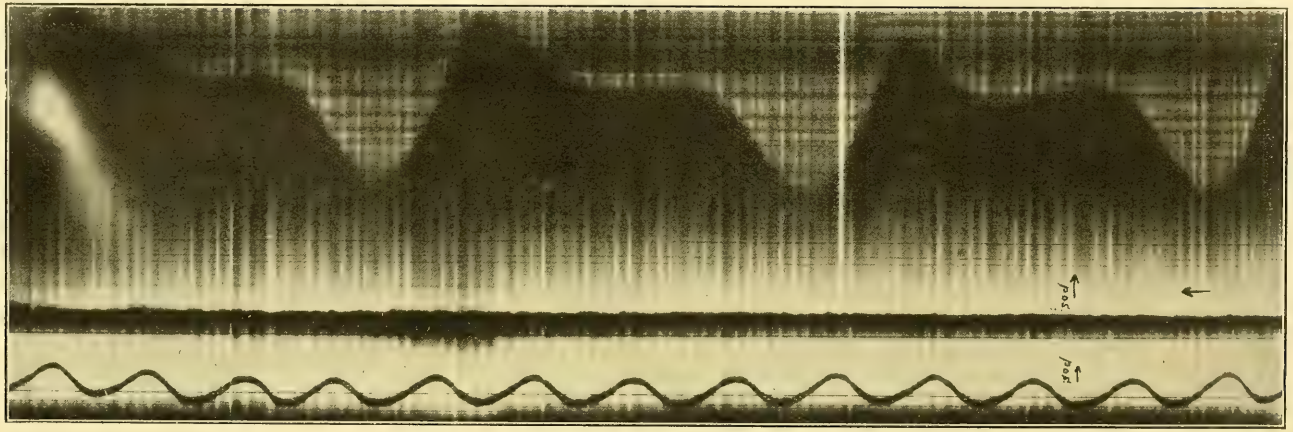


Fig. 5. Verschwinden der Schwankungen zweiter und dritter Ordnung im Blutdrucke, während sie im Tränenkanal nach 2 ccm Curaril bestehen bleiben.

nun auch dasselbe. Die Figuren 4 und 10 zeigen das aufs unzweideutigste. Beim völlig gelähmten Tiere zeigten sich Wellen zweiter und dritter Ordnung sowohl im Blutdruck wie im Tränenröhrchen, und wie aus den beigegebenen Figuren ersichtlich, ist das Tempo der beiden Wellengattungen verschieden.

Der Unterschied tritt noch deutlicher zutage, wenn man noch mehr Curaril einspritzt. Dann erreicht man ein Stadium, wobei, durch Lähmung der sympathischen Ganglien, die sekundären Wellen aus dem Blutdruck verschwinden, die Kurve also einen horizontalen Verlauf hat, wie in Fig. 5 ersichtlich, dann sind im Tränenkanalröhrchen noch schöne Wellenbewegungen zu sehen. Erst mit dem Aufhören der Herzbewegung verschwindet auch diese zähe Lebensäusserung.

Wir kommen jetzt zu dem Schluss, dass die Schwankungen der zweiten und dritten Ordnung in den Gefässen des Tränenkanals unabhängig sind von denen im allgemeinen Blutdruck, unabhängig von der Atmung und überdies während tiefster Narkose und Curarelähmung immer fortdauern, dass sie also eine selbständige vasomotorische Automatie bilden[1]).

III. Vergleich der Bewegungen in beiden Tränenkanälen.

Es lag auf der Hand, jetzt nachzusehen, ob die Selbständigkeit auch bei beiden Tränenkanälen einander gegenüber besteht. Dazu haben wir bei einem Kaninchen in beide Tränenkanäle Glasröhrchen eingeführt und die beiden Meniskus nebeneinander projektiert. Aus der Figur 6 ist nun deutlich ersichtlich, dass die Wellen nicht ganz isochron sind. Es zeigt sich also, dass die vasomotorischen Schwankungen der beiden Tränenkanäle auch einander gegenüber selbständig sind.

Weiter unten wird hierfür eine Erklärung gegeben.

---

1) Wir wollen an dieser Stelle mitteilen, dass die Erscheinung nicht bei allen Kaninchen ohne weiteres gleich deutlich zu sehen ist. Wir haben bemerkt, dass vor allem die weissen, pigmentarmen Kaninchen für die Versuche besser geeignet waren. Will man trotz scheinbarer Abwesenheit die Bewegungen doch zum Vorschein bringen, so braucht man nur etwas Nikotin oder Curare intravenös einzuspritzen. Durch den Reiz dieser Stoffe wird dann die Erscheinung deutlicher zutage treten (s. S. 122).

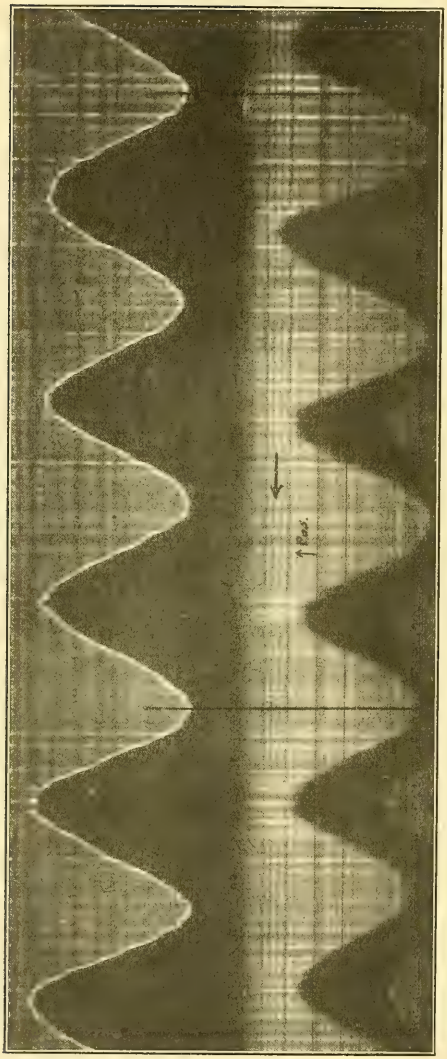


Fig. 6. Vergleich der Bewegungen in beiden Tränenkanälen.

IV. Die Bluträume des Tränenkanales haben einen venösen Charakter.

Die folgenden Beobachtungen sind hierfür maassgebend.

1. Unterbindung der beiden Karotiden ändert nichts an den wellenförmigen Bewegungen.

2. Meistens ist keine Pulswelle in unseren Kurven zu sehen. Dieselbe tritt erst dann deutlich zutage, wenn die vasomotorischen Schwankungen verschwinden wie bei dem Nikotinversuch (s. Fig. 9). Sie sind wahrscheinlich fortgeleitete Bewegungen einer an der unteren Seite des Kanales verlaufenden Arterie. Wir sehen übrigens, dass die Druckvariationen im arteriellen Blutdruck nicht in der Druckkurve des Tränenkanales zur Äusserung kommen.

3. Bei Überfüllung des Blutes im venösen System steigt auch der Druck im Tränenröhrchen durch die Ausdehnung der venösen Bluträume. Dieses sehen wir zum Beispiel bei der Asphyxie oder bei Drucksteigerung in den Lungen während der Meltzer-Auer'schen Insufflation, wobei bekanntlich der allgemeine Blutdruck herabsinkt. (Wir wissen schon durch Donders und später durch die Versuche von Talma[1]), dass Druckerhöhung in den

1) S. Talma, Bijdrage tot de kennis van den invloed der ademhaling op de bloedsomloop. Feestbundel Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1882.

Lungen Ursache sein kann einer venösen Hyperämie und arterieller Anämie.)

4. Ausschalten der arteriellen Blutzufuhr des Kopfes unter Erhaltenbleiben des venösen Abflusses zum Beispiel durch Zudrücken der Aorta ascendens lässt den Druck im Tränenröhrchen schnell herabsinken; aber dabei bleiben die Druckschwankungen weiter fortbestehen, was ausgeschlossen wäre, wenn sie in ein arterielles System vorkämen. (Dieser Versuch kann nur sehr kurze Zeit gemacht werden, da das Tier bald Krämpfe bekommt, die eine weitere Beobachtung unmöglich machen.)

War nun die Natur der Druckschwankungen festgestellt, so musste dem Ursprung und dem Reizleitungssystem nachgeforscht werden. Wir haben mit der zweiten Aufgabe angefangen und haben erst nach deren Beendigung die erstere gelöst.

Dass wir das Reizleitungssystem unserer vasomotorischen Bewegungen im sympathischen oder autonomen Nervensystem an erster Stelle suchen mussten, ist klar.

Bekanntlich hat man die beiden Langley'schen Gruppen: sympathische (Fasern aus dem Cervical-, Lumbal- und Dorsalmark) und para-sympathische (Fasern aus dem Mittelhirn, Medulla- und Sakralmark) einander als Antagonisten gegenübergestellt, zum Beispiel fürs Herz: Parasympathicus (Vagus) hemmend, Sympathicus reizend. Es hat sich aber gezeigt, dass dieses nicht immer zutrifft, zum Beispiel für die Speicheldrüsen[1]) sind für beide Gruppen sowohl reizende wie hemmende Fasern gefunden, so dass sie einander sogar verstärken können. Wir werden weiter unten sehen, dass auch für den Tränenkanal eine doppelte Innervation besteht, aber von einem Antagonismus nicht die Rede ist.

Unsere erste Aufgabe war nun, festzustellen, dass überhaupt das autonome System sich an unserer Erscheinung beteiligte.

Dazu bedienten wir uns der:

V. Nikotininjektion usw.

Bekanntlich hat Langley[2]) nachgewiesen, dass Nikotin, in 1 %iger Lösung dem Körper einverleibt, lähmend wirkt auf das auto-

---

1) Froelich und Loewi, Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie des autonomen Nervensystems. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 59. 1908.

2) Langley and Lee Dickenson, On the Local paralyses of peripheral Ganglia etc. Proceed. Roy. Soc. vol. 46 p. 423. 1889.

nome Nervensystem, und dass dabei nur die Ganglien gelähmt werden, während die postganglionären Fasern noch reizbar bleiben; und weiter, dass der Lähmung ein Reizstadium vorangeht.

Man erreicht dasselbe durch Bestreichen der Ganglien mit der Nikotinlösung. Wir haben nun bei unserem Versuchstiere in die Vena jug. ext. eine 1 % ige Nikotinlösung in kleinen Dosen eingespritzt. Das Ergebnis möge an folgendem Versuch demonstriert werden:

Experiment 35. Weisses Kaninchen, 3 kg, übliche Dosis Urethan. Nach der gewöhnlichen Operation wurde zuerst die in Fig. 7 gegebene Kurve aufgenommen, woraus die normalen Wellen zweiter und dritter Ordnung ersichtlich sind.

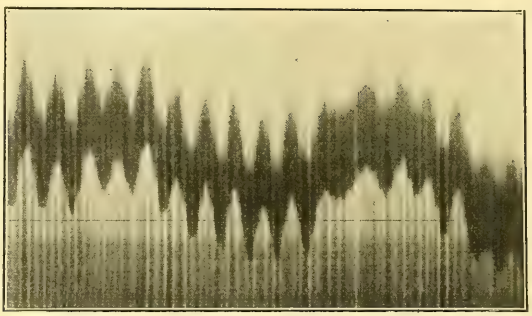


Fig. 7. Experiment 35. Normale Wellen zweiter und dritter Ordnung im Tränenkanal. Bei genauer Betrachtung sind auch leichte Pulsationen zu sehen.

Nun wurden jedesmal 0,04 ccm einer 1 % igen Nikotinlösung in die Vene eingespritzt. Es zeigten sich bald danach immer wieder dieselben Erscheinungen, nämlich zuerst ein Sinken des Flüssigkeitsmeniskus, dann eine starke Steigung und bald darauf eine heftige Wellenbewegung (s. Fig. 8). Nach einigen Minuten verschwindet

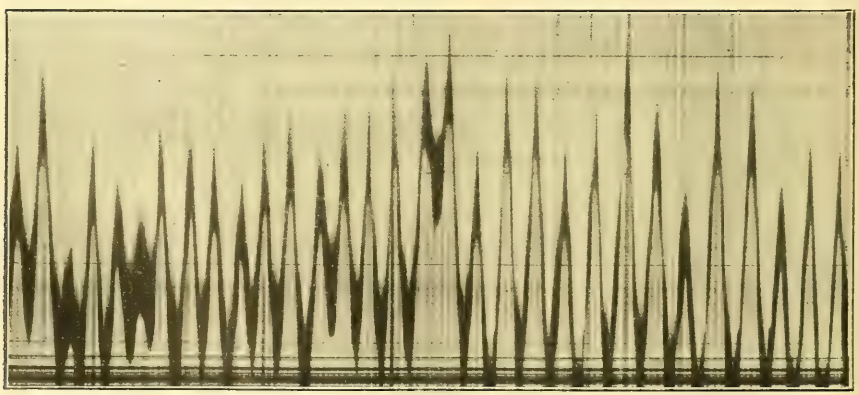


Fig. 8. Experiment 35. Grosse Wellen nach Injektion von zweimal 0,04 ccm einer 1 % igen Nikotinlösung.

wieder diese Reizerscheinung, um nach erneuter Einspritzung wiederzukommen. Allmählich wird dabei aber die Wirkung der Injektion weniger stark, zuerst fällt das Sinken des Meniskus aus, dann die grossen Wellenbewegungen, und schliesslich nach Einverleibung von 0,87 ccm ist vollkommene Ruhe eingetreten, und sind nur noch die ganz kleinen fortgeleiteten Pulsationen zu sehen. Diese Ruhe dauert nur kurze Zeit. Bald erscheinen wieder die vasomotorischen Wellenbewegungen, nachdem aber 1,2 ccm einverleibt waren (also 12 mg Nikotin), trat, abgesehen von den kleinen Pulsationen, absoluter Stillstand ein (s. Fig. 9).

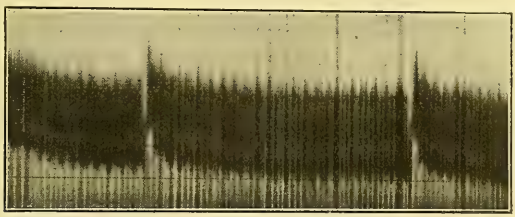


Fig. 9. Experiment 35. Aufhören der Wellenbewegung nach Injektion von 1,2 ccm 1%iger Nikotinlösung. Nur Pulsationen ersichtlich. Die Unterbrechung in der horizontalen Linie geschah durch willkürliche Bewegungen des Tieres.

Wir haben also gesehen, dass nach einer Reizperiode unsere Wellenbewegungen völlig gelähmt werden durch Einspritzung von der Nikotinlösung, dass wir es also mit einer autonomen Innervation zu tun haben.

Über die Bedeutung der wechselnden Druckerniedrigung und -steigerung während des Versuches wird weiter unten die Rede sein. Da nun auch für das Curare, obwohl in seiner Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur Antagonist des Nikotins, auch eine ähnliche reizende und lähmende Wirkung auf die autonomen Ganglien nachgewiesen worden ist[1]), so haben wir bei unseren Curarilversuchen auch darauf geachtet und eine Bestätigung davon gefunden.

In der Fig. 10, aufgenommen während Curarelähmung und Meltzer-Auer'scher Lufteintreibung, sieht man die grossen Reizbewegungen im Tränenröhrchen.

Es war nun Aufgabe, nachzuforschen, ob die Innervation zum sympathischen oder zum para-sympathischen System gehörte.

---

1) A. Cushing, Textbook of pharm. 4. Aufl. 1906.

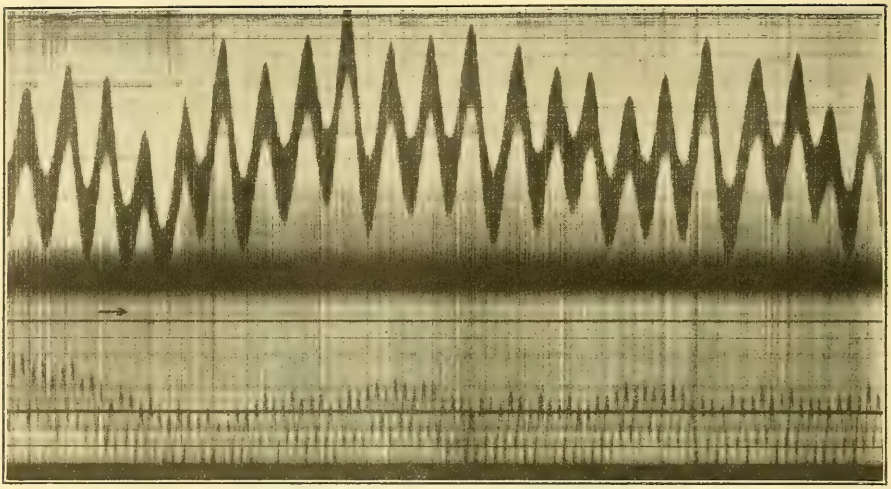


Fig. 10. Vasomotorische Unruhe im Tränenkanal bei der Curarelähmung. Es wurden 1,5 ccm Curaril eingespritzt.

VI. Versuche mit dem Halssympathicus und dem Ganglion cervicale supremum.

Wird der Halssympathicus der gleichen Seite wie der untersuchte Tränenkanal durchgeschnitten, so geschieht nichts Besonderes. Legt man nun das kopfwärts gelegene Stück des Nerves auf die Elektrode und reizt mit einem schwachen faradischen Strom (zum Beispiel bei einem Rollabstand von 200 mm), so sieht man, nebst

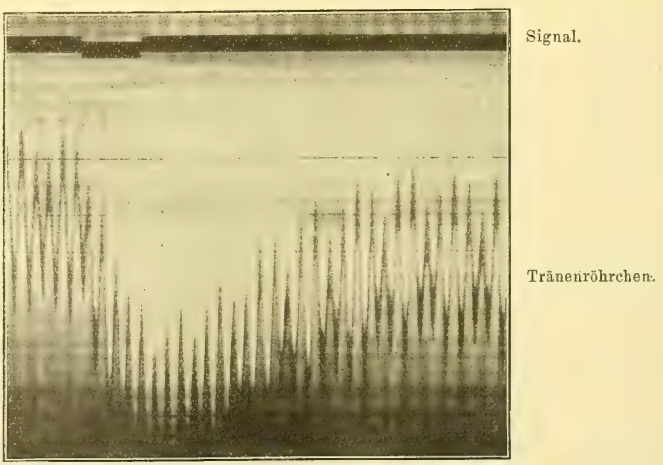


Fig. 11. Einfluss von faradischer Sympathicusreizung (Rollenabstand 220 mm). (Von links nach rechts zu lesen.)

Pupillenerweiterung und Verengerung der Ohrgefässe, ein Sinken des Niveaus im Tränenröhrchen als Ausdruck einer Gefässverengerung, wodurch das Lumen sich erweitert. Dabei tritt aber keine Veränderung in den vasomotorischen Bewegungen auf (s. Fig. 11).

Reizt man mit stärkerem Strom, so sinkt der Meniskus so schnell herab, dass auf der kurzen Strecke des Spaltes unseres Apparates keine Wellenbewegungen zur Wahrnehmung gelangen können. Nach Ablauf der Reizung steigt die die Flüssigkeitssäule zu ihrem alten Niveau wieder auf.

Wird nun immerfort gereizt, so wird der niedrigste Stand erreicht, wobei die Gefässe maximal verengert sind, dabei bleiben die vasomotorischen Schwankungen fortbestehen. Setzt man jetzt die Reizung noch weiter fort, so steigt der Druck wieder ein wenig im Tränenkanal durch Erweiterung der Gefässe (Ermüdung der Konstriktoren?), dabei bleibt unsere Erscheinung aber stets unverändert. Wir sehen also, dass die Bluträume des Tränenkanals eine gewöhnliche vasomotorische Innervation besitzen durch den Halssympathicus, aber auch, dass daneben eine andere bestehen muss, die den Reiz für die vasomotorischen Schwankungen fortleitet.

Wir wollen hier erwähnen, dass die Innervation vom Halssympathicus einseitig ist, das heisst, Reizung des rechten Nerves hat keinen Einfluss auf die Gefässe des linken Kanales.

Auch haben wir gefunden, dass die periphere Sympathicusbahn für Pupille und Tränenkanal nicht durch das Mittelohr verläuft wie bei der Katze. Bei Vernichtung des ganzen Mittelohres oder Abkratzung der Schleimhaut behält die faradische Sympathicusreizung ihren Einfluss.

Um nun die Möglichkeit auszuschliessen, dass von einer anderen Stelle doch noch Fasern zum Ganglion cervicale supremum gelangen, haben wir zwei weitere Versuche gemacht, erstens die Nikotinbepinselung des Ganglion und danach dessen Entfernung.

Was nun die Bepinselung des Ganglion anbelangt, so benutzten wir dazu eine 1%ige Nikotinlösung, die sofort mit Ringer'scher Lösung weggespritzt wurde. Nach 3 Minuten zeigte sich die faradische Reizung des Halssympathicus vollkommen reaktionslos, auch für die Pupille und Ohrgefässe, während unsere vasomotorischen Schwankungen bestehen blieben. Es wurde alle

3 Minuten gereizt, und endlich 33 Minuten nach der Pinselung war die Funktion wiederhergestellt, und trat sofort auf Reizung Druckerniedrigung im Tränenröhrchen ein.

Hiermit haben wir bewiesen, dass im Ganglion cervicale supremum die Endigung der präganglionären Fasern für die gewöhnliche vasokonstriktorische sympathische Innervation stattfindet, während in diesem Ganglion keine Nervenzellen enthalten sind, die mit unseren vasomotorischen Wellenbewegungen in Verbindung stehen. Es könnten nun doch noch Fasern, ohne haltzumachen, durch den Ganglion ziehen. Deshalb haben wir es extirpiert.

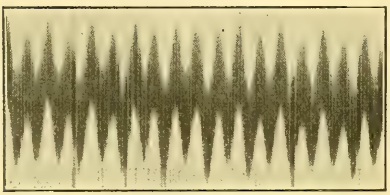


Fig. 12. Die Wellenbewegung im Tränenkanal bleibt nach Ausreissung des Gangl. cerv. supr. bestehen.

In Fig. 12, die nach Ausreizung des Ganglion cervicale supremum gemacht worden ist, sieht man, wie die Wellenbewegung fortdauert. (Die Pupille war dabei eng und reagierte nicht mehr auf Licht, ein Zeichen, dass die Extirpation vollständig gewesen war.)

Durch diese Versuche wurden wir dazu gebracht, anzunehmen, dass unser Phänomen eine vom Sympathicus getrennte autonome Innervation haben muss, und zwar eine para-sympathische, dass also in dem Gefässe des Tränenkanals eine doppelte Innervation vorkommt.

Ehe die diesbezüglichen weiteren Versuche mitzuteilen, wollen wir noch einen Versuch beschreiben über das Verhältnis unserer Erscheinung zu einem anderen bekannten Gefässnerv.

VII. Reizung des N. depressor.

Es wurde dieser Nerv präpariert und auf die Elektrode gelegt und der Blutdruck neben den Tränenkanalschwankungen registriert.

Wie aus der Fig. 13 ersichtlich, tritt während der allgemeinen Blutdrucksenkung auch in dem Tränenröhrchen eine Druckerniedrigung auf. Bekanntlich strömt der grösste Teil des Blutes dabei nach den Bauchgefässen, wodurch die periphere Wirkung des Depressor nicht zur Geltung kommt. Diese hätte sich sonst im Tränenkanal durch Druckerhöhung kundgeben müssen als Folge der Gefäss-

erweiterung. Auch die von Tofanow und Tschallussow[1]) empfohlene Durchschneidung der Nn. sympathici änderte nichts an dem Ergebnisse.

Nun sehen wir weiter aus der Figur, dass die vasomotorischen Bewegungen während der Depressorreizung unverändert weitergehen. Also auch gegenüber dem N. depressor behalten sie ihre Selbständigkeit.

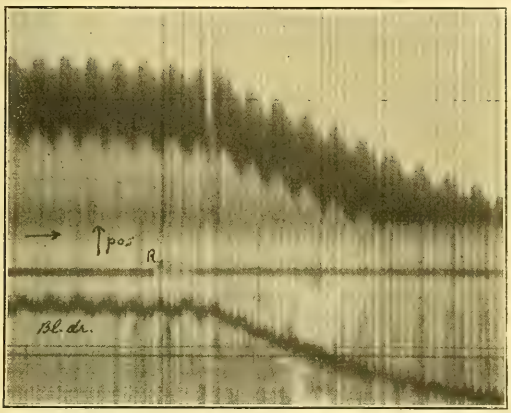


Fig. 13. Faradische Reizung des N. depressor (bei *R*).
(Von links nach rechts zu lesen.)

VIII. Pharmakologische Versuche.

Es gibt einzelne pharmakologische Stoffe, die eine elektive Wirkung gegenüber den zwei autonomen Gruppen haben.

So zum Beispiel wirkt das Adrenalin nur auf den Sympathicus, indem es die Vasokonstriktoren reizt, während das parasympathische System unberührt bleibt. Das Adrenalin wird als das beste Mittel angegeben, um die zwei autonomen Systeme voneinander zu unterscheiden.

Dagegen sollen Atropin, Muscarin, Pilocarpin, Physostigmin und Cholin ausschliesslich auf das parasympathische System[2]) einwirken. Atropin soll lähmen, während die anderen Stoffe reizend wirken. Die Wirkung dieser Stoffe ist aber nicht so sicher wie beim Adrenalin.

---

1) L. L. Tofanow und M. A. Tschallussow, Über die Beziehungen des N. depressor zu den vasomotorischen Zentren. Pflüger's Arch. Bd. 151. 1913.

2) Meyer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie, 2. Aufl. 1911.

Wir haben nun zuerst die Adrenalininjektion versucht. In sehr kleinen Mengen und in stark verdünnter Lösung ($^1/_{8000}$) wurde es in die Vena jugularis ext. eingespritzt. Stets wurde dasselbe Resultat gesehen, nämlich unter Erhöhung des allgemeinen Blutdruckes trat wegen des Gefässmuskelkrampfes ein Sinken des Tränenkanaldruckes ein. Dabei gingen aber unsere Schwankungen unverändert weiter.

In der Fig. 14 sieht man den Erfolg einer Injektion von 0,01 mg Adrenalin, nachdem schon vorher ein paarmal eine kleine Menge

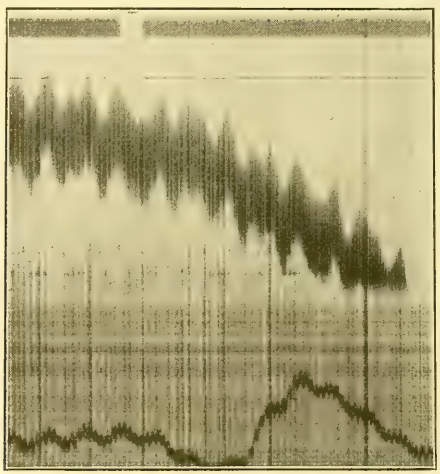


Fig. 14. Einfluss einer Injektion von 0,01 mg Adrenalin. (Von links nach rechts zu lesen.)

eingespritzt war, bis zu 0,025 mg. Man sieht also, dass unsere vasomotorischen Schwankungen nicht vom Adrenalin beeinflusst werden, dass sie also eine parasympathische Innervation haben.

Der absolute Beweis wird später folgen. Wir haben auch ein paar andere Stoffe versucht, nämlich das Atropin und Pilocarpin. Beide wurden intravenös injiziert, bis unter der üblichen Kontrolle am Herzen (Vagusreiz) und Pupille, Salivation und Darmbewegung, völlige Wirkung eingetreten war. Dabei blieben unsere Schwankungen unverändert. Wie schon bemerkt, sind diese Stoffe aber unsicher in ihrer Wirkung, und braucht der negative Erfolg an dem Ergebnis nichts zu ändern.

IX. Nachforschung der Etappenstation für die parasympathische Bahn.

Wir wollen hier ganz kurz unsere zahlreichen, mühsamen Versuche an den bekannten Ganglien mitteilen, die aber keinen Erfolg gehabt haben. Derjenige, der sich mit dieser Art Untersuchungen befasst hat, weiss, dass es fast alle schwierige Operationen sind, um die verschiedenen Ganglien zu erreichen.

Wir haben die mittels Operation erreichbaren Ganglia ciliaria, spheno-palatina, das Ganglion Gasseri, oticum und nodosum untersucht, zuerst mit Nikotin bepinselt und dann ausgerissen, ohne dass es uns gelungen ist, die Erscheinung zum Erlöschen zu bringen.

Auch haben wir an die Möglichkeit eines peripheren Sitzes der Ganglien zwischen den Gefässmuskeln gedacht.

Dazu haben wir den Tränenkanal vorsichtig so weit blossgelegt, dass die Druckschwankungen noch sichtbar waren, und dann den entblössten Teil mit Nikotin bepinselt. Auch dieses war von negativem Erfolg.

Bekanntlich sind im Kaninchenkopf verschiedene Ganglien zerstreut, die bis jetzt noch nicht gänzlich bekannt sind. Wir erwähnen zum Beispiel die Arbeit von Peschel[1]), der zeigte, dass in der Orbita des Kaninchens viele zerstreute Ganglien zu finden sind. Es ist nun leicht festzustellen, dass die Innervation unserer Automatie nicht durch die Orbita ihren Weg nimmt, denn die totale Ausräumung der Augenhöhle ändert nichts daran.

Eine der anderen zerstreuten Ganglien für unsere Innervation ausfindig zu machen, ist uns aber bis jetzt nicht gelungen.

X. Nachforschung der Ursprungstelle der vasomotorischen Automatie. — Durchtrennungsversuche von Rückenmark und verlängertem Mark.

Die Ursprungstelle einer Automatie kann peripher liegen in den Muskeln (wie beim Herzen) oder in Ganglienzellen (wie für die Darmbewegung) und zentral (wie für die Atmung und für die vasomotorische Wellenbewegung zweiter Ordnung).

Es war nicht schwer zu bestimmen, dass für unsere Erscheinung kein peripherer Ursprung maassgebend ist, denn sowie man den Tränen-

1) M. Peschel, Über das Orbital-Nervensystem des Kaninchens usw. Graefe's Arch. f. Ophthalm. Bd. 39. 1893.

kanal über die ganze Länge von seiner knöchernen Unterlage freimacht, hören die vasomotorischen Bewegungen auf. Dabei sind die Nervenverbindungen mit der Umgebung zerrissen, während die Gefässversorgung, die von oben geschieht, bestehen bleibt. Um uns zu überzeugen, dass in der Tat noch eine Blutzirkulation im Kanal stattfindet, haben wir dann den Halssympathicus gereizt; dabei trat, obwohl etwas träger als sonst, Druckerniedrigung im Tränenkanal auf, die nach Aufhören der Reizung sich wieder ausglich.

Dieses beweist, dass die Ursprungstelle unserer Automatie nicht peripher liegen kann.

Wir wissen nun, dass die bekannten vasomotorischen Zentren in der Medulla oblongata im Boden der vierten Ventrikel liegen. So haben wir auch das Zentrum unserer Automatie in dieser Gegend gesucht und gefunden. Zunächst haben wir bei einem Kaninchen, das in tiefster Narkose war und dazu noch eine lähmende Curarileinspritzung bekommen hatte und mittels Meltzer-Auer'scher Lufteintreibung am Leben erhalten wurde, das Rückenmark knapp an der Grenze des verlängerten Markes quer durchtrennt. Danach blieben die Wellen zweiter und dritter Ordnung im Tränenröhrchen weiterbestehen. Es war hiermit die parasympathische Natur der Automatie näher festgestellt und auch ihre Unabhängigkeit von den allgemeinen Blutdruckschwankungen zweiter Ordnung, die, wie wir aus den Untersuchungen von Foā wissen, dabei aufhören.

Nun wurde, in kleinen Abständen immer weiter nach oben zu, die Medulla in quere Schnitte zerlegt, bis wir an eine Stelle etwas oberhalb der Gegend des Atemzentrums gelangten, wo die Durchschneidung ein Aufhören aller vasomotorischen Bewegungen zur Folge hatte.

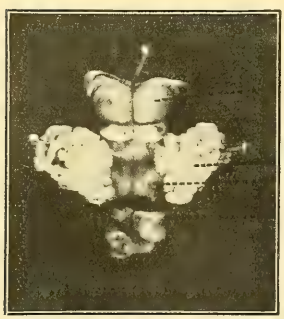


Fig. 15. Vierte Hirnkammer nach Durchschneiden und Umklappen des Kleinhirns. Schnittfläche durch das Zentrum der vasomotorischen Wellenbewegung ersichtlich (bei S.).

Nähere Versuche lehrten, dass nur die Durchschneidung der Medulla an derselben Seite wie der untersuchte Kanal imstande war, die Erscheinung zum Er-

löschen zu bringen. Durchtrennung der anderen Hälfte, ebensowenig wie Längsspaltung des Bodens der vierten Ventrikel, hatten Einfluss auf die Bewegungen.

Die genauere Betrachtung des bei der Sektion gewonnenen Präparates (s. Fig. 15) ergibt, dass wir in der Umgebung der Vagus- und Accessoriuskerne angelangt sind, also in der bekannten Gegend der vasomotorischen Zentren.

Hiermit ist nun das Bestehen eines Zentrums sowohl für die vasomotorischen Bewegungen zweiter wie für diejenigen dritter Ordnung im verlängerten Mark angezeigt, und zwar für jede Seite gesondert.

XI. Beziehungen zwischen dem Tempo unserer vasomotorischen Bewegungen und demjenigen der Atmung. Versuche über reflektorische Einflüsse auf die Automatie.

Wir haben früher gesehen, dass ein gewisses, sei es auch kein absolutes, Zeitverhältnis zwischen unseren Bewegungen und denen der Atmung besteht. Wir möchten nun folgende Erklärung dafür angeben. Es wäre anzunehmen, dass gewisse Verbindungen zwischen den Zentren beider Automatien bestehen, und dass das Atemzentrum nun den Takt bestimmt, dem das vasomotorische Zentrum folgt. Unter normalen Umständen ist dadurch das Tempo beider Automatien dasselbe oder nur wenig verschieden.

Der Zusammenhang ist aber nicht absolut. Bei stärkeren Veränderungen in der Zahl der Atmungen folgen unsere Bewegungen meistens nur langsam im selben Sinne. Wir haben diese theoretischen Erwägungen an einem Experiment geprüft.

Wir wissen, dass Reizung des zentralen Vagusstumpfes unterhalb des Nervus laryngeus superior eine Hemmung des Atemzentrums verursacht.

Ist nun unsere Erklärung richtig, so muss dabei auch Stillstand der Bewegungen im Tränenröhrchen auftreten. Da nun auch für die Wellen zweiter Ordnung im allgemeinen Blutdruck eine ähnliche Erklärung gegeben ist (schon von Hering für die Traube-Hering'schen Wellen, später von Foā für alle Wellen zweiter Ordnung), so können wir dabei auch Stillstand dieser Bewegungen erwarten. In Fig. 16 sieht man, dass dieses in der Tat der Fall ist. Es wurden Blutdruck und vasomotorische Bewegungen im Tränenkanal nebeneinander registriert. Jedesmal beim Einsetzen der fara-

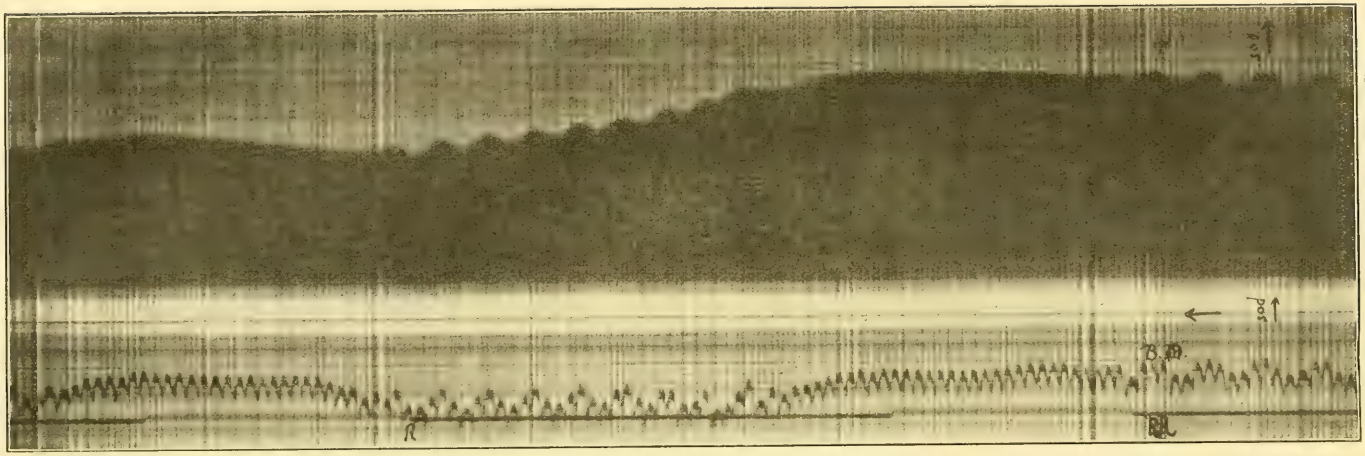


Fig. 16. Faradische Reizung des zentralen Vagusstumpfes (Rollenabstand 63 mm) bei *R*. (Von rechts nach links zu lesen.)

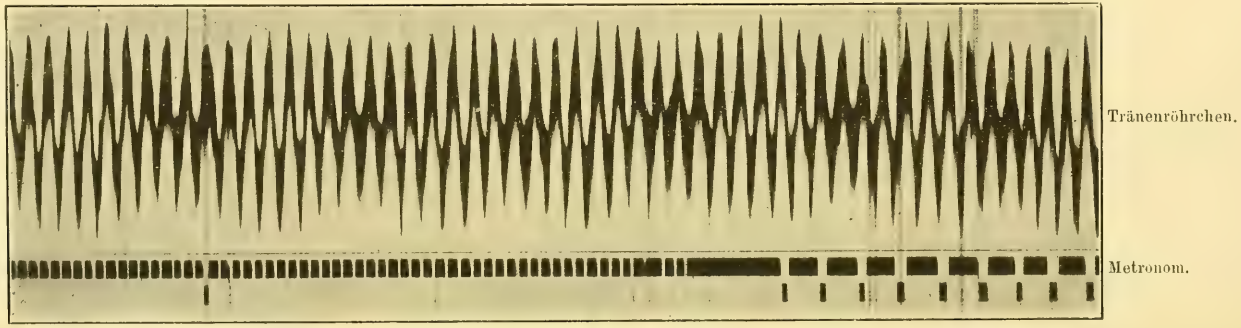


Fig. 17. Faradische Reizung des zentralen Stumpfes des N. ischiadicus im Tempo eines Metronoms (165 und 60 Reizschläge).

dischen Reizung des zentralen Vagusstumpfes trat Atemstillstand auf, und zu gleicher Zeit hörten die Wellenbewegungen im Tränenkanal und Blutdruck auf.

Dass der Atemstillstand allein nicht genügt, um die beiden Erscheinungen zum Erlöschen zu bringen, haben wir an mehreren Stellen erwähnt. Es muss eine zentrale Ursache mit im Spiel sein, nämlich die Hemmung des Atemzentrums die sich fortpflanzt auf den anderen, verbundenen Zentren. Wir finden in diesem Experiment also eine Stütze für unsere oben angeführte Erklärungsweise.

In der Biologie ist es nicht befremdlich, dass eine gewisse Automatie dem Rhythmus einer anderen folgt, das heisst, die Neigung hat sich zu „synchronisieren", obwohl sie übrigens selbständig ist. So fasst Foā die Wellen zweiter Ordnung des Blutdruckes auch auf und schreibt: „Das vasomotorische Zentrum funktioniert also mit einem Rhythmus, der dem des Atmungszentrums synchron ist, aber seine Tätigkeit hat die des letzteren nicht zur Bedingung."

Wir haben versucht, durch periphere Reize das Tempo der vasomotorischen Wellen zu beeinflussen. Das ist nur in sehr geringem Maasse möglich, wohl aber wurde die Grösse der Wellen deutlich verändert. Wurde der N. ischiadicus faradisch gereizt, so traten, während das Tier unruhig wurde, grosse Schwankungen im Tränenröhrchen auf. Mittels eines Metronoms konnte die Zahl der Induktionsschläge reguliert werden. Die Fig. 17 zeigt nun, dass eine Änderung von 60 auf 165 Reizschläge keinen Einfluss auf das Tempo der vasomotorischen Wellen hat. Nur konnten wir sehen, dass durch den sensiblen Reiz die Gefässe im Tränenkanal sich kontrahierten (Meniskussenkung), und dass im allgemeinen das Tempo sich etwas beschleunigte, zum Beispiel auf einer gewissen Strecke von 12 in der Ruhe, auf 15 stieg.

XII. Andere bekannte Gefässmuskelautomatien.

Schon im Jahre 1852 wurde in der Flughaut der Fledermaus von Wharton Jones eine selbständige Venenpulsation entdeckt, die später von Luchsinger[1]) näher studiert wurde. Sogar nach Abschneiden des abgebundenen Flügels bleibt die rhythmische Bewegung fortbestehen; sie hat also einen peripheren Ursprung.

---

1) B. Luchsinger, Von den Venenherzen in der Flughaut der Fledermäuse. Pflüger's Arch., Bd. 26. 1881.

Später sind noch andere selbständige Gefässbewegungen entdeckt worden, wie in den Ohrgefässe des Kaninchens (Schiff), in der Schwimmhaut des Frosches, in der Milz, in der Zunge (gefunden in onkometrischen Kurven von Tofanow und Tschallussow[1]), in der Iris (langsame Schwankungen von 3—7 in der Minute von Wegener[2]) gesehen). Diese selbständigen Gefässbewegungen haben aber alle ein sehr langsames Tempo und einen peripheren Ursprung, also, abgesehen von ihrer Selbständigkeit, keinen einzigen Punkt gemeinsam mit unseren Tränenkanalbewegungen zweiter Ordnung und stimmen mit denjenigen dritter Ordnung nur im Tempo überein. Am meisten noch sind unsere vasomotorischen Bewegungen zu vergleichen mit den Wellen des allgemeinen Blutdrucks, deren selbständige Natur von Foā nachgewiesen ist. Nur dass die Innervation anderen Bahnen folgt, weil doch die hohe Durchschneidung des Rückenmarkes die letzteren zum Erlöschen bringt, während unsere Erscheinung dabei unverändert bleibt. Das Ergebnis unserer Versuche bringt uns zu der Frage, ob nicht in anderen kavernösen Bluträumen eine ähnliche Automatie besteht. Vor allem an zwei Stellen wird daran zu denken sein, nämlich an dem Penis und in der Nasenhöhle.

In der Literatur finden sich über beide Gefässgebiete Untersuchungen vor, und aus den beigegebenen Figuren ist die Möglichkeit einer derartigen vasomotorischen Automatie ersichtlich; so sehen wir zum Beispiel in den volumetrischen Kurven von François Frank[3]) aus seiner Arbeit über die vasomotorische Innervation des Penis eine periodische Schwankung, die er dem Einfluss der Atmung zuschreibt. Für die Nasenhöhle finden wir bei Tschallussow in der Druckkurve auch Wellen zweiter Ordnung, während doch der direkte Einfluss der Atmung durch hintere Tamponade ausgeschlossen war[4]). Eine spezielle Untersuchung durch den ersten von uns ist noch nicht zum Abschluss gekommen.

Ein anderes Organ, das in seinem Drucke eine Wellenbewegung

---

1) l. c.

2) Wegener, Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Glaucom. Arch. f. Ophthalm. Bd. 12. 1866.

3) François Frank, Recherches sur l'innervation vaso-motrice du Penis. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1895.

4) Tschallussow, Die Innervation der Gefässe der Nasenschleimhaut. Pflüger's Arch. Bd. 151. 1913.

zweiter Ordnung zeigt, ist das Auge. Es ist dem zweiten von uns gelungen, nachzuweisen, dass diese sich aber ganz anders verhalten und direkt abhängig sind von den Schwankungen im allgemeinen Blutdruck. Wir können jetzt hierauf nicht näher eingehen.

Dass im allgemeinen die Gefässwand zu rhythmischer Kontraktion neigt, zeigen uns die Versuche von Meyer[1]) und Full[2]), die, jeder in eigener Weise, fanden, dass eine aus dem Körper genommene Arterienwand, mit einem Gewicht versehen, aufgehängt, langsame rhythmische Bewegungen zeigen kann.

Was die Bedeutung von Gefässautomatien wie die unsrige im allgemeinen anbelangt, wagen wir nicht zu entscheiden; sie werden aber eine Stütze formen für die Meinungen der Kliniker, die eine grössere selbständige Rolle dem peripheren Gefässsystem zuschreiben wollen. (Wir verweisen zum Beispiel auf das Buch von Hasebroek, „Über den extrakardialen Kreislauf des Blutes", 1914.)

XIII. Bedeutung der Gefässbewegungen für die Weiterbeförderung der Tränen.

Hierüber können wir kurz sein, da wir nur eine Vermutung haben können, nämlich dass im Sinne Hasebroek's eine peristaltische Weiterbeförderung dadurch stattfindet. Wir sehen in dem Glasröhrchen in der Tat öfters ein stossweises Emporsteigen der Flüssigkeitssäule im Tempo der vasomotorischen Bewegung. Abgesehen von der vasomotorischen Automatie haben wir eine sympathische vasokonstriktorische gesehen. In Verbindung mit der Tatsache, dass Sympathicusreizung eine erhöhte Tränenabscheidung ergibt, wollen wir zwischen beiden Folgen derselben Reizung eine teleologische Beziehung sehen, nämlich vermehrte Tränenabsonderung geht zusammen mit verbesserter Abfuhr!

Schlusssätze.

1. Im Tränenkanal des Kaninchens kommt eine vasomotorische Automatie zentralen Ursprungs vor, deren Reizleitung durch para-

1) O. B. Meyer, Über rhythmische Spontankontraktionen von Arterien. Zeitschr. f. Biologie Bd. 61. 1913.

2) H. Full, Versuche über die autonomen Bewegungen der Arterien. Zeitschr. f. Biologie Bd. 61. 1913.

sympathische Bahnen geht, und deren Rhythmus innerhalb gewisser Grenzen dem Tempo der Atmung folgt.

2. Das Zentrum der Automatie liegt im Boden der vierten Hirnventrikel, und zwar gesondert von dem an derselben Seite gelegenen Tränenkanal.

3. Daneben kommt eine gewöhnliche sympathische Innervation vor, die dem Halssympathicus folgt und ihr Etappenganglion im Ganglion cervicale supremum hat.

4. Die Fortbewegung der Tränen kann durch die Wellenbewegung wie durch eine Peristaltik gefördert werden, während unabhängig hiervon die Zusammenziehung der Gefässmuskeln das Lumen erweitert und so die Abfuhr der Tränen verbessert.

(Aus dem Institut für allgemeine Biologie und experimentelle Morphologie bei der medizinischen Fakultät der böhmischen Universität zu Prag.)

Einige Experimente über die verschiedene Giftigkeit von Hydroxyl- und Wasserstoffionen.

Von

Jar. Kříženecký, Prag, Kgl. Weinberge.

(Mit 5 Textfiguren.)

Vorbemerkungen.

In seinen wohlbekannten Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen macht Jacques Loeb[1]) darauf aufmerksam, dass die ältere Ansicht, dass nämlich das Lebensmedium bei den Tieren meist alkalischer, bei den Pflanzen dagegen sauerer Natur ist, nicht richtig ist, sondern „dass im allgemeinen die Lebenserscheinungen sich in einer nichtalkalischen, ungefähr neutralen Flüssigkeit abspielen". Alles nun, was eine Störung dieser Neutralität in

1) J Loeb, Über den Einfluss von Säuren und Alkalien auf die embryonale Entwicklung und das Wachstum. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 7. 1898. — J. Loeb, Über die physiologische Wirkung von Alkalien und Säuren in starker Verdünnung. Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 73. 1898. — J. Loeb, Über den Einfluss der Hydroxyl- und Wasserstoffionen auf die Regeneration und das Wachstum der Tubularia. Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 101. 1904. — J. Loeb, Über die Natur der Lösungen, in welchen sich die Seeigeleier zu entwickeln vermögen. Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 103. 1904. — J. Loeb, Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen. J. Ambrosius, Leipzig 1906. — J. Loeb, Die chemische Entwicklungserregung des tierischen Eies (künstliche Parthenogenese). J. Springer, Berlin 1909. — J. Loeb, Über die Hemmung der Giftwirkung von Hydroxylionen auf das Seeigelei mittels Cyankalium. Biochem. Zeitschr. Bd. 36. 1910. — J. Loeb, Über die Hemmung der Giftwirkung von Hydroxylionen auf das befruchtete Seeigelei mittels Sauerstoffmangel. Biochem. Zeitschr. Bd. 36. 1910. — J. Loeb, Über die Hemmung der zerstörenden Wirkung neutraler Salzlösungen auf das befruchtete Ei mittels Cyankalium. Biochem. Zeitschr. Bd. 37. 1910.

dieser oder jener Richtung zur Folge hätte, sollte für die Lebensvorgänge von hemmender Bedeutung sein.

Es müssten also freie Hydroxyl- und Wasserstoffionen für das lebende Plasma schädlich, ja auch giftig sein, eben deswegen, weil sie den neutralen Gleichgewichtscharakter seines Mediums zerstören.

Leider besitzen wir aber über die Giftigkeit der H·- und OH'-Ionen so wenig wie keine Angaben. Loeb selbst hat zwar eine Reihe von verschiedensten Versuchen ausgeführt, in welchen er den Einfluss von Hydroxyl- und Wasserstoffionen auf die Organismen prüfte, aber seine Versuche betreffen die Frage nach der Giftigkeit dieser Ionen nicht, da es sich bei ihnen um keinen direkten Einfluss der letzteren auf das lebende Plasma handelte. Loeb[1]) hat zum Beispiel festgestellt (1904), dass ein Zusatz von NaOH zum Seewasser die Entwicklung von Seeigeleiern oder die Regenerationsvorgänge bei Tubularia beschleunigt, ein Zusatz von HCl dieselben dementgegen hemmt. Es wäre aber irrig, zu meinen, dass hier eine spezifische Wirkung der betreffenden Ionen ins Spiel gekommen ist; eben umgekehrt: ihre Wirkung war eine nichtspezifische, weil indirekte. Die Hydroxylionen beeinflussten fördernd die Lebensvorgänge deswegen — wie Loeb selbst ihre Wirkung erklärt —, weil sie eine rasche Neutralisierung der während derselben sich bildenden Säuren, besonders der ausgeatmeten CO_2 ermöglichten und dadurch die Anhäufung von Säuren in dem Medium hinderten; eben nur durch diese rasche Entfernung der H·-Ionen haben die OH'-Ionen die Entwicklungs- und Regenerationsvorgänge beschleunigt. Dafür zeugt übrigens auch die Tatsache, dass nach Loeb's Versuchen Eier von Strongylocentrotus, die in einer vollkommen neutralen Lösung von NaCl, KCl, $CaCl_2$, $MgCl_2$ und $MgSO_4$ infolge CO_2-Anhäufung sich zu entwickeln aufgehört haben, durch Zusatz von $NaHCO_3$, in welchen doch die OH-Gruppe nicht vorhanden ist, das aber die Fähigkeit besitzt, H·-Ionen zu neutralisieren, zur weiteren Entwicklung angeregt werden. Ebenso wie $NaHCO_3$ zeigte sich auch Na_2CO_3 wirksam.

Aber auch die hemmende Wirkung der Anhäufung von Säuren bei Mangel von neutralisierenden Agenzien auf die Lebensvorgänge ist nicht als eine direkte anzusehen; ihre Wirkung ist eben auch eine indirekte und deswegen auch keine spezifische. Die Ursache

1) J. Loeb, l. c.

des negativen Einflusses der H•-Ionen ist nämlich in der hemmenden Wirkung derselben auf die Atmungsvorgänge des Plasmas zu suchen. Dies beweist die Tatsache, dass ebenso wie die H•-Ionen auch eine stark verdünnte Lösung von KCN, die eben durch ihren atmungs- resp. oxydationshemmenden Einfluss bekannt ist, auf die verschiedensten Lebensvorgänge einwirkt. Loeb hat zum Beispiel gefunden, dass H•-Ionen negativ beeinflussen: die Wirkung von hypertonischer Lösung bei künstlicher Parthenogenese, die Giftigkeit von NaCl- und hypertonischer Lösung und die künstliche Entwicklungserregung von Seeigeleiern durch hypertonische Lösung; ebenso wie die H•-Ionen hat sich dann in allen diesen Fällen auch die KCN-Lösung wirksam gezeigt, woraus man den Schluss ziehen kann, dass auch die H•-Ionen dabei mittels Oxydationshemmung, d. h. Atmungshemmung wirkten, was vollkommen begreiflich ist, wenn man bedenkt, dass infolge der saueren Reaktion des Mediums es nicht zur Entfernung (durch Neutralisation) der ausgeatmeten CO_2 kommen konnte, diese sich anhäufte und auf diese Weise die weiteren Atmungsvorgänge erschwerte, wodurch auch die Lebensvorgänge negativ beeinflusst wurden. Ich weise in dieser Hinsicht auf Lhoták's[1]) (1902) Versuche über den Einfluss des Kohlendioxyds auf die Erhaltung des Muskelpotentials' welche neuerdings mit vollkommen übereinstimmenden Resultaten Polák[2]) (1913) wiederholt hat. Lhoták hat gefunden, dass ein in CO_2-Atmosphäre arbeitender Muskel viel früher ermüdet als in normaler Atmosphäre, dass er aber bei Übertragung aus CO_2-Atmosphäre in normale Atmosphäre ein viel höheres Arbeitspotential zeigt als in der letzteren; ein in CO_2 arbeitender Muskel gibt also viel weniger Energie ab als ein in normaler Atmosphäre arbeitender und leistet dementsprechend auch weniger Arbeit, wie Lhoták auch durch direkte Messung derselben festgestellt hat. Aus diesen Versuchen geht hervor, dass durch CO_2 der arbeitende Muskel gehindert wurde, die in ihm angehäufte Energie zu verbrauchen. „Das kann man auch so ausdrücken, dass die Kohlensäure die Arbeits-

1) C. v. Lhoták, Untersuchungen über die Veränderungen der Muskelfunktion in einer Kohlendioxydatmosphäre. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abteil., Supplbd. 1902.

2) B. Polák, Výzkumy o zachování energetickébo potenciálu svalového a o udržení životnosi svalové působením kysličníku uhličitého. Lékařské Rozhledy. Roč. XX. Seš. 5—6 (Soubor prací na památku sedmdesátých narozenin prof. dra Karla Chodoûnského). Praha 1913.

fähigkeit sistiert, während der Kontrollmuskel weiterarbeitet und so nach und nach sein Arbeitspotential erschöpft" [1902, S. 53[1])]. Da diese Energie oder Arbeitspotential den in dem Muskel vorhandenen Kohlehydratstoffen entspricht, durch deren Verbrennung sie erzeugt wird, so ist es möglich, die Resultate von Lhoták's Experimenten auch auf die Weise aufzufassen und zu erklären, dass das Kohlendioxyd einen weiteren Verbrauch der Kohlehydrate in dem Muskel hinderte und dadurch auch die Arbeit desselben einerseits und die Atmung anderseits hemmte. Dafür zeugt auch der Umstand, dass denselben hemmenden Einfluss der CO_2-Atmosphäre auf die Muskeltätigkeit Lhoták[2]) bei weiteren Experimenten (1903) auch durch Sauerstoffmangel in Wasserstoff- und Stickstoffatmosphäre hervorrufen konnte.

Um dasselbe handelte es sich, meiner Ansicht nach, auch bei Loeb's Versuchen über den Einfluss der H'- und OH'-Ionen auf die Entwicklung von Seeigeleiern und die Regenerationsvorgänge bei Tubularien; die H'-Ionen wirkten dabei hemmend deswegen, weil sie die Entfernung der ausgeatmeten CO_2 hinderten, diese sich infolgedessen im Medium anhäufte, die Atmungsvorgänge erschwerte und dadurch alle Lebensvorgänge der Organismen negativ beeinflussen musste. Ein Zusatz von OH'-Ionen wirkte auf diese dementgegen fördernd deswegen, weil diese eine rasche Neutralisierung und dadurch Entfernung des ausgeatmeten Kohlendioxyds ermöglichten und infolgedessen eine intensivere Atmung herbeiführten. Dies hatte wieder eine allgemeine Erhöhung der Intensität aller Lebensvorgänge und des gesamten Metabolismus zur Folge.

Um eine spezifische Wirkung der Hydroxyl- und Wasserstoffionen handelt es sich dabei also nicht, wie, meiner Ansicht nach, aus dem Angeführten klar zu ersehen ist. Ebensowenig ist dies auch bei der — nach Erfahrungen von Züchtern — beschleunigenden Wirkung der konzentrierten Schwefelsäure auf die Entwicklung der Eier von Bombyx der Fall; es ist, meiner Ansicht nach, vollkommen Loeb[3]) (1909, S. 28) zuzustimmen, wenn er meint, dass die Säure hier nur auf die Weise wirkte, dass sie das Ei resp. die Eiumhüllung für den

---

1) C. v. Lhoták, l. c.

2) C. v. Lhoták, Über die Funktionsänderungen des Warmblütermuskels beim Sauerstoffmangel. Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 94 1903.

3) J. Loeb, l. c.

Sauerstoff durchgängiger machte und dadurch die Entwicklung des Eies beschleunigt. Auch die von Fischer[1]) (1907) gefundene Wirkung verschiedener (auch organischer) Säuren und Basen auf die Keimung einiger Wasserpflanzen muss nicht notwendigerweise auf direkte Beeinflussung des Plasmas durch die Wasserstoff- und Hydroxylionen bezogen werden, viel eher handelt es sich hier um eine Wirkung dieser Ionen auf die Durchlässigkeit der Samenschalen für das Wasser; bei Rübensamen benutzt man schon lange in der Praxis die Behandlung mit 1 % iger Chlorsäure zur Maceration der schwer durchlässigen Schalen dieser Samen und dadurch zur Beschleunigung ihrer Keimung.

Die Hydroxyl- und Wasserstoffionen als solche sind in ihrer direkten Wirkung auf das lebende Plasma für dieses als giftige zu betrachten, eben deswegen, weil sie den neutralen Charakter seines Mediums zerstören, ganz gleich in welcher Richtung, ob in einer zur Alkalinität oder zur Azidität neigenden. Selbstverständlich tritt ihre Giftigkeit erst bei einer gewissen Konzentration zutage. Die eben erwähnten Versuche von Loeb haben gezeigt, dass zum Beispiel für die Tubularien eine Konzentration von 100 ccm Seewasser + 0,2 — 1,0 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH nicht giftig ist, ebensowie eine solche von 100 ccm Seewasser + 0,05 — 0,15 $\frac{n}{10}$ HCl; dass in der ersten Lösung das Wachstum und die Regenerationsvorgänge bei den Tubularien rascher vor sich gingen, ist eine sekundäre Erscheinung (wie oben gezeigt wurde), ebensowie ihre Hemmung in der anderen Lösung.

Über die direkte toxische Wirkung von Säuren und Alkalien resp. der Wasserstoff- und Hydroxylionen auf lebendes Plasma besitzen wir aber sehr wenige Angaben. Meines Wissens nach sind es nur v. Schröder[2]) (1885), Korentschewsky[3]) (1903) und dann Barratt[4]) (1904), die darüber Versuche angestellt und ihre Ergeb-

1) A. Fischer, Wasserstoff- und Hydroxylionen als Keimungserreger. Berichte der deutsch. botan. Gesellsch. Bd. 24. 1907.

2) W. v. Schröder, Über die Wirkung einiger Gifte auf Askariden. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak. Bd. 19. 1885.

3) W. Korentschewsky, Vergleichende pharmakologische Untersuchungen über die Wirkung von Giften auf einzellige Organismen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 49. 1903.

4) J. O. W. Barratt, Die Wirkung von Säuren und Basen auf lebende Paramäcien. Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 4. 1904.

nisse mitgeteilt haben; v. Schröder experimentierte mit Ascariden, Korentschewsky und Barratt mit Infusorien. Alle drei haben gefunden, dass für die geprüften Tiere ein Zusatz von Alkalien und Säuren zu ihrem Medium in einer gewissen Konzentration toxisch, und zwar nicht schwach, sondern ziemlich stark wirkt. Und zwar haben alle drei Autoren festgestellt, dass die Säuren giftiger sind, d. h. schon in viel geringerer Konzentration tötend wirken als die Alkalien. So hat v. Schröder[1]) (1885) gefunden, dass der Spulwurm Ascaris lumbricoides in einer 1 % igen Kochsalzlösung unter Zusatz von 0,8 % H_2SO_4 schon in $1^3/_4$—2 Stunden starb, dagegen unter Zusatz von 1 % Natronlauge erst nach 5—7 Stunden. Nach Korentschewsky's[2]) (1903) Befunden wirkt auf verschiedene Infusorien (Paramaecium caudatum, Vorticella microstoma, Spiratomum ambiguum, Stylonychia mytilus, Euplotes charon und Paramaecium bursaria) Natronlauge in einer Konzentration von 100 : 0,1, Salzsäure dagegen schon in einer Konzentration von 100 : 0,0435, also zweimal stärker. Auch Barratt hat bei Paramaecium aurelia gefunden, dass für dieses die tödliche Konzentration von Alkalien viel höher ist als die von Säuren, dass also die letzteren viel giftiger sind; aus seinen zahlreichen Experimenten führe ich hier nur die mit HCl, HNO_3 und H_2SO_4 und KOH und NaOH an, da eben nur bei diesen Säuren und Alkalien, wegen ihrer hohen Dissoziationsgrade, sich die Resultate vergleichen lassen. Während sie in NaOH- und KOH-Lösungen von der Konzentration $^1/_{1000}$ n. noch nach 24 Stunden lebten, gingen sie in HCl-, NHO_3- und H_2SO_4-Lösungen schon bei einer fünfmal niedrigeren Konzentration, nämlich $^2/_{10000}$ n. in der ersten Säure nach 7 Minuten, in der zweiten nach 15 Minuten und in der dritten nach 17 Minuten zugrunde. Während ferner alle diese Säuren die Paramaecien in einer Konzentration $^4/_{10000}$ n. sofort, d. h. in einer Minute töten, gehen sie in einer zehnmal höheren Konzentration von KOH und NaOH, nämlich $^4/_{1000}$ n. erst nach 5 Minuten zugrunde.

Die verschiedene Toxizität der Hydroxyl- und Wasserstoffionen hat in diesen Versuchen übereinstimmende Ergebnisse gehabt. Zu demselben Resultate führten auch meine Versuche, über welche im folgenden ein Bericht gegeben sein soll, die ich heuer im Frühling,

1) W. v. Schröder, l. c.
2) W. Korentschewsky, l. c.

ohne von den Experimenten von v. Schröder, Korentschewsky und Barratt etwas zu wissen, angestellt habe, und zwar zu anderen Zwecken, als um die Giftigkeit der H·- und OH'-Ionen zu prüfen. Es handelte sich mir um Untersuchung des Einflusses der Hydroxyl- und Wasserstoffionen auf die Entwicklung von Froscheiern und Froschlarven und auf die Keimung von Pflanzensamen, von welchen ich bis heute nur mit dem Weizensamen experimentierte. In dieser Hinsicht sind zwar meine Versuche zu keinen Resultaten gelangt — es zeigte sich bei niedrigen Konzentrationen der Säuren und Basen keine Wirkung, weder in positiver noch in negativer Richtung —; aber als ich mit höherer Konzentration zu experimentieren begann, fand ich eine toxische Wirkung sowohl der Säuren als auch der Basen resp. der H·- und OH'-Ionen, die bei den ersteren eine beträchtlich stärkere war als bei den letzteren.

Versuche an Froscheiern.

Zu diesen Versuchen wurden normal befruchtete, vom Weibchen abgesetzte Eier benutzt, welche zu der Zeit als sie aus den Laichaquarien, die sich im belichteten Keller unseres Institutes befinden, nach oben ins Laboratorium gebracht wurden, sich im zweiten oder vierten Blastodermstadium, einige schon im sechsten Blastodermstadium befanden. Die in grösseren oder kleineren Klumpen zusammengeballten Eier wurden mittels Scherchen voneinander getrennt, so dass dann jedes Ei vollständig und mit gleichmässiger Gallertumhüllung umgeben vorlag; dies ermöglichte bei jedem Ei ein regelmässiges und bei allen mit gleicher Geschwindigkeit erfolgendes Eindringen des saueren oder alkalischen Wassers, in welches dann die Eier eingelegt wurden. Die Experimente habe ich in Petri-Schalen ausgeführt, wobei in jede je 40—45 Eier eingelegt wurden. Als Medium benutzte ich destilliertes Wasser, das entweder rein (Kontrollserie) benutzt oder mit einer gewissen Menge von $\frac{n}{10}$-HCl (H·-Serie) oder $\frac{n}{10}$-KOH (OH'-Serie) gemischt wurde. Destilliertes Wasser benutzte ich aus dem Grunde, weil es von Salzen frei ist und die Konzentration von H·- und besonders von OH'-Ionen in ihm infolge einer Fällung von gebildeten unlösbaren Salzen nicht gestört wird; übrigens sind die Froscheier ebenso wie die Froschlarven — ich habe nämlich das destillierte Wasser auch bei später zur Besprechung kommenden

Versuchen an Kaulquappen benutzt — fähig, sich im destillierten Wasser vollkommen normal zu entwickeln, wie ich mich durch besondere Versuche überzeugt habe, über welche an anderer Stelle ein Bericht gegeben sein wird.

In Lösungen niederer Konzentrationen von H·- so auch OH'-Ionen, zum Beispiel in Lösungen 100 ccm Wasser[1]) + 0,1, 0,5, 0,7, 1, 2, 3 $\frac{n}{10}$ KOH oder HCl, entwickelten sich die Eier vollkommen normal mit derselben Geschwindigkeit und mit demselben Entwicklungsprozentsatz wie in der Kontrollserie. Bei den in saueren Lösungen sich befindenden Eiern erschien eine Trübung der Gallertumhüllung, bei den in alkalischen Lösungen wieder eine Aufklärung und schwache Verflüssigung dieser Umhüllung; etwas ganz Ähnliches beobachtete auch Korentschewsky[2]) (1903) am Plasma der mit Alkalien behandelten Infusorien, bei welchen nach ihm unter dem Einfluss von Alkalien eine Klärung und Verflüssigung des Plasmas unter Erscheinungen seiner Auflösung stattfindet.

In höher konzentrierten Lösungen findet schon eine Beschädigung der Eier statt. Erstens sinkt der Prozentsatz der sich entwickelnden Eiern; viele von ihnen gehen früher oder später zugrunde: manche starben bald nach dem Einlegen in die Lösungen, also im Blastodermstadium, andere im Gastrulastadium, andere wieder erst kurz vor der Bildung des Medullarrohres oder gleich nach dessen Schliessung, früher als die ersten Anfänge der Gliederung des Embryos zu erkennen waren. Als Entwicklungsprozentsatz bezeichne ich hier die Anzahl von Eiern, die sich zu freien Larven entwickelt haben. Und dieser Entwicklungsprozentsatz nahm nun bei meinen Versuchen viel früher in Säurelösungen als in Alkalienlösungen ab, d. h. schon bei niedrigeren Konzentrationen. Es zeigten sich also die H·-Ionen als viel giftiger als die OH'-Ionen.

Im ganzen habe ich — ausser einer Reihe von Versuchen mit

---

1) Es ist immer destilliertes, vorher gelüftetes Wasser gemeint.

2) W. Korentschewsky, l. c.

3) Die abgestorbenen Eier waren auf den ersten Blick zu erkennen: sie waren angequollen mit einem Anlauf zur Auflösung, und ihre schwarze Farbe hat sich zu einer dunkel schmutzigbraunen verändert; ausserdem war sowohl bei den mit H·-Ionenlösungen als auch mit OH'-Ionenlösungen behandelten Eiern die gallertartige Umhüllung gefällt und weiss. Die abgestorbenen Eier habe ich immer aus der Versuchsschale entfernt.

niedrigeren Konzentrationen, die hier nicht besprochen werden — drei Versuche ausgeführt, aus deren Besprechung sich der Unterschied zwischen der Giftigkeit $H^{\cdot}$- und OH'-Ionen klar ergeben wird. In allen drei Versuchen experimentierte ich mit folgenden Lösungen:

$$100 \text{ ccm Wasser} + 1 \text{ ccm } \frac{n}{10} \begin{cases} HCl \\ KOH \end{cases}$$

$$100 \text{ ccm Wasser} + 2 \text{ ccm } \frac{n}{10} \begin{cases} HCl \\ KOH \end{cases}$$

$$100 \text{ ccm Wasser} + 3 \text{ ccm } \frac{n}{10} \begin{cases} HCl \\ KOH \end{cases}$$

$$100 \text{ ccm Wasser} + 5 \text{ ccm } \frac{n}{10} \begin{cases} HCl \\ KOH \end{cases}$$

$$100 \text{ ccm Wasser} + 7 \text{ ccm } \frac{n}{10} \begin{cases} HCl \\ KOH \end{cases}$$

$$100 \text{ ccm Wasser} + 8 \text{ ccm } \frac{n}{10} \begin{cases} HCl \\ KOH \end{cases}$$

$$100 \text{ ccm Wasser} + 10 \text{ ccm } \frac{n}{10} \begin{cases} HCl \\ KOH \end{cases}$$

$$100 \text{ ccm Wasser} + 15 \text{ ccm } \frac{n}{10} \begin{cases} HCl \\ KOH \end{cases}$$

$$100 \text{ ccm Wasser} + 20 \text{ ccm } \frac{n}{10} \begin{cases} HCl \\ KOH \end{cases}$$

$$100 \text{ ccm Wasser} + 23 \text{ ccm } \frac{n}{10} \begin{cases} HCl \\ KOH \end{cases}$$

$$100 \text{ ccm Wasser} + 25 \text{ ccm } \frac{n}{10} \begin{cases} HCl \\ KOH. \end{cases}$$

Bei diesen Versuchen zeigten sich zwar absolute Unterschiede zwischen den Entwicklungsprozenten der benutzten Eier [die in jedem Versuche von anderen Weibchen und anderen Männchen stammten und auch zu verschiedenen Zeiten abgelegt wurden]: im Versuch I betrug dieser Prozentsatz der Eier, die am 24. April abgelegt wurden, in der Kontrollserie 74 %, in Versuch II, in welchem die benutzten Eier am 15. Mai abgelegt wurden, 90 %, und im Versuch III, die Eier wurden am 20. Mai abgelegt, betrug derselbe 60 %; aber dementsprechend veränderte resp. verkleinerte sich auch der Prozentsatz der entwickelten Eier bei den in HCl- und KOH-Lösungen sich entwickelnden Eier, wie dies ohne weitere Erklärungen aus den folgenden Tabellen zu ersehen ist:

Tabelle I.

Versuch I.

Kontrollserie in dest. Wasser %	100 ccm Leitungswasser +	1	2	3	5	7	8	10	15	20	23	25
		Kubikzentimeter										
		%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
74,0	$\frac{n}{10}$ HCl	74,0	72,5	70,0	55,5	37,5	18,5	—	—	—	—	—
	$\frac{n}{10}$ KOH	75,0	74,0	73,0	73,5	75,0	71,0	70,5	52,5	37,0	30,0	—

Tabelle II.

Versuch II.

90,0	$\frac{n}{10}$ HCl	90,0	89,5	90,0	80,5	45,5	33,0	—	—	—	—	—
	$\frac{n}{10}$ KOH	89,0	91,0	89,5	90,0	88,0	87,5	85,0	65,0	47,5	40,0	—

Tabelle III.

Versuch III.

62,5	$\frac{n}{10}$ HCl	62,0	59,5	55,0	47,5	33,0	—	—	—	—	—	—
	$\frac{n}{10}$ KOH	60,0	59,5	61,0	58,5	59,5	56,5	57,0	40,5	25,5	—	—

Die verschiedene Giftigkeit der Hydroxyl- und Wasserstoffionen ergibt sich aus diesen Tabellen erstens aus der schnelleren Abnahme der Entwicklungsprozente bei den in sauerer Lösung sich entwickelnden Eier entgegen den in alkalischer Lösung sich entwickelnden. Während zum Beispiel im Versuch I in der Lösung 100 ccm Wasser + 7 ccm $\frac{n}{10}$ KOH sich ebensoviel Eier entwickelten wie in der Kontrollserie, entwickelten sich in der entsprechenden Säurelösung, nämlich 100 ccm Wasser + 7 ccm $\frac{n}{10}$ HCl nur 37,5 %; und dasselbe erfahren wir, wenn wir auch die Tabellen zu den Versuchen II und III vergleichen. Die auffälligsten Unterschiede ergeben sich aus dem Vergleiche der Konzentrationen von H'-Ionen und OH-Ionen, welche sich für die Eier absolut tötend gezeigt haben, in welchen nämlich alle Eier zugrunde gingen: In den Versuchen I und II war

es für $H^{\cdot}$-Ionen die Lösung 100 ccm Wasser + 10 ccm $\frac{n}{10}$ HCl, für OH'-Ionen die Lösung 100 ccm Wasser + 25 ccm $\frac{n}{10}$ KOH; im Versuch III, in welchem die benutzten Eier überall geringere Entwicklungsfähigkeit (niedrige Entwicklungsprozente) zeigten, waren diese Konzentrationen niedrigere: für $H^{\cdot}$-Ionen die Lösung 100 ccm Wasser + 8 ccm $\frac{n}{10}$ HCl, für OH'-Ionen die Lösung 100 ccm Wasser + 23 ccm $\frac{n}{10}$ KOH. In allen drei Versuchen war aber die absolut tötende Konzentration der OH'-Ionen eine mehr als doppelte entgegen der absolut tötenden Konzentration der $H^{\cdot}$-Ionen; die letzteren zeigten sich also zweimal giftiger als die OH'-Ionen.

Am auffälligsten erscheint der Unterschied zwischen der Giftigkeit der $H^{\cdot}$- und OH'-Ionen bei der graphischen Darstellung der Versuchsresultate. Fassen wir nun die Resultate der drei Versuche zusammen, so bekommen wir die folgende Tabelle:

Tabelle IV.

Durchschnittliche Zusammenfassung der Resultate von Versuch I—III.

Kontrollserie in gewöhnl. Leitungswasser %	100 ccm Leitungswasser +	1	2	3	5	7	8	10	15	20	23	25
		Kubikzentimeter										
		%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
75,5	$\frac{n}{10}$ HCl	75,0	73,5	71,5	61,0	38,0	17,0	—	—	—	—	—
	$\frac{n}{10}$ KOH	75,0	75,0	74,5	73,5	73,5	71,5	70,5	53,0	36,5	23,0	—

Tragen wir nun die Konzentrationen in Form der Kubikzentimeter ein, die von $\frac{n}{10}$ HCl oder KOH den 100 ccm Wasser zugefügt wurden (entsprechend den Tabellen) auf der Abszisse, und auf der Ordinate die entsprechenden Entwicklungsprozente, so bekommen wir zwei Kurven (Fig. 1), von welchen die für die $H^{\cdot}$-Ionenlösungen viel rascher abfällt und viel früher (nämlich bei = 10) den Nullpunkt erreicht als die für die OH'-Ionenlösungen, die bis zu Abszisse = 10 (die für $H^{\cdot}$-Ionenlösungen eine absolut tötende Konzentration bedeutet) fast überhaupt nicht abfällt und den Nullpunkt erst bei

25 erreicht. Die stärkere Giftigkeit der H'-Ionen gegenüber den OH'-Ionen ist also schon aus dieser Kurve direkt ersichtlich.

Endlich bemerke ich noch, dass in den höher konzentrierten Lösungen sowohl von H'-Ionen als auch von OH'-Ionen sich eine

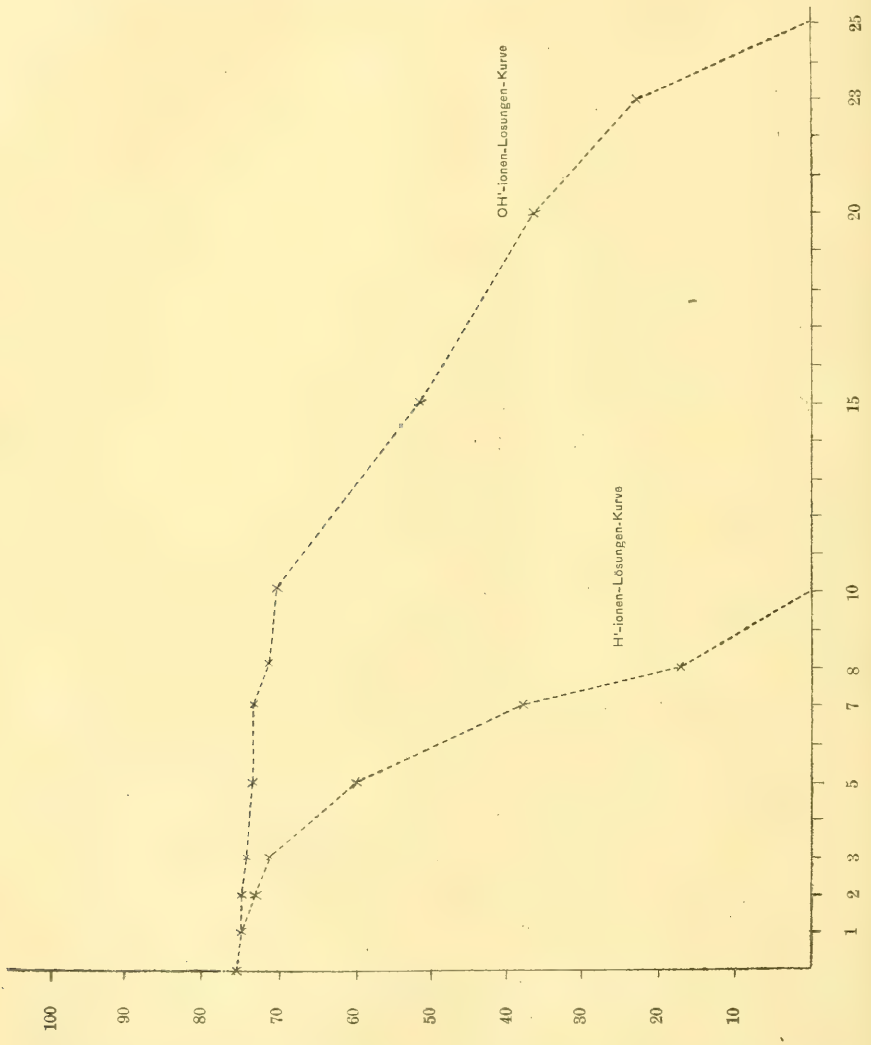


Fig. 1. Graphische Darstellung der Abnahme der sich entwickelnden Froscheier in verschieden konzentrierten Lösungen von HCl und KOH. Abszisse = die Zahl von Kubikzentimeter $\frac{n}{10}$ HCl resp. KOH, der 100 ccm destilliertes Wasser zugefügt wurden. Ordinate = Prozentsatz der sich entwickelnden Eier. Die Ordinate wie Abszisse = 0 bedeuten die Verhältnisse in der Kontrollserie. (Vgl. hierzu Tabelle IV.)

Hemmung der Entwicklung gezeigt hat. Ich habe alle drei Versuche 10 Tage fortgesetzt. Diese Hemmung zeigte sich besonders bei den in OH'-Ionenlösungen sich entwickelten Eiern, da in diesen viel höhere Konzentrationen von den Eiern ertragen wurden als in den H'-Ionenlösungen, wo die Eier schon in Lösungen von 100 ccm Wasser + 10 ccm $\frac{n}{10}$ HCl alle zugrunde gehen. Während in der Kontrollserie und in den Lösungen 100 ccm Wasser + 1—3 ccm $\frac{n}{10}$ KOH die Eier sich nach 10 Tagen zu Kaulquappen mit vollentwickelten Kiemen entwickelt haben, besassen zu dieser Zeit die in Lösungen 100 ccm Wasser + 5—8 ccm $\frac{n}{10}$ KOH sich entwickelnden Larven im ganzen nur noch schwach ausgebildete Kiemen und die in Lösungen 100 ccm Wasser + 9—23 ccm $\frac{n}{10}$ KOH sich entwickelnden nur Anlagen zu denselben, die desto kleinere waren, um je höher konzentriertere Lösungen es sich handelte; dementsprechend waren auch die übrigen Körperteile in ihrer Entwicklung gehemmt. Eine ähnliche Hemmung zeigte sich auch in den H'-Ionenlösungen, aber sie war nicht so klar wie in den OH'-Ionenlösungen; denn die Konzentrationen, in welchen diese Lösungen die grösseren Unterschiede in der Entwicklung herbeiführten, nämlich 9—23 ccm $\frac{n}{10}$ auf 100 ccm Wasser, wurden bei H'-Ionenlösungen schon überhaupt nicht ertragen. Übrigens war die Entwicklungshemmung in den H'-Ionenlösungen nicht die gleiche wie in den entsprechenden OH'-Ionenlösungen, sondern kleiner. In dieser Hinsicht scheinen also die H'-Ionen minder schädigend zu wirken als die OH'-Ionen.

Die hemmende Wirkung der H'- und OH'-Ionen ist ausgesprochen toxischer Natur, und ihre Ursache liegt also in einer direkten Wirkung dieser Ionen auf das lebende Protoplasma. Sie lässt sich also mit dem von Loeb gefundenen Einflusse schwacher Konzentrationen von Hydroxyl- und Wasserstoffionen auf die Entwicklungs- und Regenerationsvorgänge nicht vergleichen, da es sich bei diesen, wie ich oben („Vorbemerkungen") schon gezeigt habe, um keine direkte Wirkung dieser Ionen auf das lebende Protoplasma gehandelt hat.

Versuche an Froschlarven.

Auch bei diesen Versuchen hat es sich in vollständiger Übereinstimmung mit den Versuchen an Froscheiern gezeigt, dass die

$H^{\bullet}$-Ionen viel giftiger als die OH'-Ionen sind; die Froschlarven haben nämlich viel höher konzentrierte Lösungen von KOH als von HCl lebend ertragen, oder umgekehrt gesagt: die HCl-Lösung hat sich für die Kaulquappen als tötend bei viel niedrigerer Konzentration als die KOH-Lösung gezeigt. Im ganzen habe ich sieben Versuche an Kaulquappen von verschiedensten Entwicklungsstadien ausgeführt. Zu den Versuchen benutzte ich Petri-Schalen und destilliertes Wasser, zu dem immer eine gewisse Menge von $\frac{n}{10}$ KOH resp. HCl zugefügt wurde. Das destillierte Wasser habe ich bei diesen Versuchen aus demselben Grunde benutzt wie bei den Versuchen mit Froscheiern, da in diesem nämlich infolge der Abwesenheit von Salzen keine durch Fällung von unlösbaren Salzen, was besonders von den OH'-Ionen gilt, herbeigeführte Verminderung von den Ionen stattfindet. Zu den Kontrollversuchen benutzte ich dann reines destilliertes Wasser, in welchem, wie andere Versuche gezeigt haben, die Froschlarven vollkommen normal leben. In jede Schale kamen auf 50 ccm der Lösung acht bis zwölf Kaulquappen, je nach ihrer Grösse.

Im ganzen habe ich mit Froschlarven im Alter von 6, 7, 8, 10, 17, 20 und 31 Tagen (nämlich vom Tage der Eiablage gerechnet) experimentiert und habe dabei folgende Lösungen angewendet:

$$100 \text{ ccm Wasser}^{1)} + {}^1/_4 \text{ ccm } \frac{n}{10} \begin{cases} HCl \\ KOH \end{cases}$$

$$100 \text{ ccm Wasser} + {}^1/_2 \text{ ccm } \frac{n}{10} \begin{cases} HCl \\ KOH \end{cases}$$

$$100 \text{ ccm Wasser} + 1 \text{ ccm } \frac{n}{10} \begin{cases} HCl \\ KOH \end{cases}$$

$$100 \text{ ccm Wasser} + 2 \text{ ccm } \frac{n}{10} \begin{cases} HCl \\ KOH \end{cases}$$

$$100 \text{ ccm Wasser} + 3 \text{ ccm } \frac{n}{10} \begin{cases} HCl \\ KOH \end{cases}$$

$$100 \text{ ccm Wasser} + 4 \text{ ccm } \frac{n}{10} \begin{cases} HCl \\ KOH \end{cases}$$

$$100 \text{ ccm Wasser} + 5 \text{ ccm } \frac{n}{10} \begin{cases} HCl \\ KOH \end{cases}$$

$$100 \text{ ccm Wasser} + 6 \text{ ccm } \frac{n}{10} \begin{cases} HCl \\ KOH \end{cases}$$

1) „Destilliertes Wasser“ das immer 48 Stunden vorher durchlüftet wurde.

Bei den Versuchen hat es sich gezeigt, dass die tödliche Konzentration der OH'-Ionen eine viel höhere ist als dieselbe der H·-Ionen, dass also, umgekehrt aufgefasst, die H·-Ionen in einer viel niedrigeren Konzentration tötend wirken, dass sie also giftiger sind als die OH'-Ionen. Die tödliche Wirkung der Ionen, sowohl der Hydroxyl- als auch der Wasserstoffionen, zeigte sich schon im Laufe von 3—4 Stunden. Diejenigen Froschlarven, welche diese Zeit in der betreffenden Lösung überlebt haben, lebten dann weiter normal. Ich habe in jedem Versuche die Kaulquappen in den betreffenden Lösungen, wenn sie nämlich am Leben blieben, noch eine Woche gehalten.

Der Verlauf der einzelnen Versuche war folgender:

Versuch Nr. I.

6 Tage (von der Ablage der Eier an gerechnet) alte Froschlarven noch ohne äussere Kiemen. Von OH-Konzentrationen zeigte sich für sie als tötend die Lösung 100 ccm Wasser + 4 ccm $\frac{n}{10}$ KOH, in welcher alle unter Aufstellung ihres Körpers und beginnender Plasmolyse, die besonders an den Schwänzen klar sich zeigte, unter krampfartigen Bewegungen — diese Erscheinungen zeigten sich auch bei allen folgenden Versuchen — in 3—4 Stunden zugrunde gingen. Auch in höher konzentrierten Lösungen gingen sie zugrunde, während sie in einer Lösung von 100 ccm Wasser + 3 ccm $\frac{n}{10}$ KOH ebensowie in niedriger konzentrierten Lösungen über eine Woche, soweit ich diesen Versuch verfolgt habe, am Leben blieben. Von H-Ionenkonzentrationen zeigte sich dann für die Kaulquappen als tödlich schon die Lösung 100 ccm Wasser + 1 ccm $\frac{n}{10}$ HCl; in einer Lösung von 100 ccm Wasser + $^1/_2$ ccm $\frac{n}{10}$ HCl lebten alle eingelegten Kaulquappen weiter. Das Zugrundegehen der Kaulquappen in H·-Lösung ging auch in 3—4 Stunden vor sich, und zwar zeichneten sich die eingegangenen Larven durch eine „Verweissung" ihres Körpers, was eben auf Fällung ihres Protoplasmas infolge der Säurewirkung zu beziehen ist.

Versuch Nr. II.

7 Tage alte Froschlarven mit voll ausgebildeten äusseren Kiemen. Von OH-Ionenkonzentration wirkt für sie tötend die Lösung 100 ccm Wasser + 3 ccm $\frac{n}{10}$ KOH; in einer Lösung von 100 ccm Wasser + 2 ccm $\frac{n}{10}$ KOH lebten die Kaulquappen normal weiter. Von H·-Ionenkonzentration wirkt tödlich die Lösung 100 ccm Wasser + 1 ccm $\frac{n}{10}$ HCl. wogegen in Lösung 100 ccm Wasser + $^1/_2$ ccm $\frac{n}{10}$ HCl alle Froschlarven weiterlebten.

Versuch Nr. III.

8 Tage alte Froschlarven mit voll ausgebildeten äusseren Kiemen. Von OH'-Ionenkonzentration wirkt auf sie tötend die Lösung 100 ccm Wasser + 4 ccm $\frac{n}{10}$ KOH, von H'-Ionenkonzentration die Lösung 100 ccm Wasser + $^1/_2$ ccm $\frac{n}{10}$ HCl; in niedriger konzentrierten Lösungen beiderlei Ionen, lebten die Froschlarven normal weiter.

Versuch Nr. IV.

10 Tage alte Froschlarven mit vollkommen ausgebildeten äusseren Kiemen. Das Resultat war dasselbe wie im Versuch Nr. II, obzwar es sich um Kaulquappen aus Eiern von einem ganz anderen Pärchen handelte; von OH'-Ionenkonzentration wirkte auf die Kaulquappen tötend (in 3 Stunden) die Lösung 100 ccm Wasser + 3 ccm $\frac{n}{10}$ KOH, von H'-Ionenkonzentration die Lösung 100c cm Wasser + 1 ccm $\frac{n}{10}$ HCl; in niedriger konzentrierten Lösungen beiderlei Ionen, lebten die Kaulquappen normal weiter.

Versuch Nr. V.

17 Tage alte, schon vollkommen entwickelte Kaulquappen mit keiner Spur von äusseren Kiemen. Von OH'-Ionenkonzentration ertragen sie höchstens noch die Lösung von 100 ccm Wasser + 3 ccm $\frac{n}{10}$ KOH, wogegen in Lösung 100 ccm Wasser + 4 ccm $\frac{n}{10}$ KOH alle in einigen Stunden zugrunde gehen, ebenso wie in Lösungen mit höherer Konzentration. Von H'-Ionenkonzentration wirkte auf sie tödlich die Lösung von 100 ccm Wasser + 1 ccm $\frac{n}{10}$ HCl; in einer Lösung von 100 ccm Wasser + $^1/_2$ ccm $\frac{n}{10}$ HCl gingen sechs (von neun) zugrunde, drei lebten weiter, in Lösung 100 ccm Wasser + $^1/_4$ ccm $\frac{n}{10}$ HCl blieben alle eingelegten Froschlarven am Leben.

Versuch Nr. VI.

20 Tage alte, vollkommen entwickelte Kaulquappen ohne jede Spur äusserer Kiemen. In einer Lösung von 100 ccm Wasser + 3 ccm $\frac{n}{10}$ KOH gingen sie zugrunde, in 100 ccm Wasser + 2 ccm $\frac{n}{10}$ KOH lebten alle weiter. Von HCl-Lösung wirkte tötend die Konzentration

100 ccm Wasser + 1/2 ccm $\frac{n}{10}$ HCl, wogegen in Lösung 100 ccm Wasser + 1/4 ccm $\frac{n}{10}$ HCl die Kaulquappen weiterlebten.

Versuch Nr. VII.

31 Tage alte Kaulquappen. Das Resultat war dasselbe wie in dem vorhergehenden Versuche: Von KOH wirkte tötend die Lösung 100 ccm Wasser + 3 ccm $\frac{n}{10}$ KOH, von HCl dann die Lösung 100 ccm Wasser + 1/2 ccm $\frac{n}{10}$ HCl, wogegen in Lösungen von niedrigeren Konzentrationen die Kaulquappen überall normal am Leben blieben.

Aus dieser Übersicht der Versuche geht hervor, dass, obwohl es in der Höhe der Konzentration zwischen einzelnen Versuchen kleine Unterschiede gab, doch eine beträchtliche Verschiedenheit zwischen der Giftigkeit der H'- und OH'-Ionen sich zeigte, und zwar waren die ersteren viel giftiger als die anderen: Während von KOH als die niedrigste tötende Konzentration die Lösung von 100 ccm Wasser + 3—4 ccm $\frac{n}{10}$ KOH sich zeigte, war bei HCl schon die Lösung von 100 ccm Wasser + 1/2—1 ccm $\frac{n}{10}$ HCl tödlich; tödlich wirkten also die H'-Ionen schon in viel niedrigerer Konzentration als die OH'-Ionen; sie sind also als viel giftigere als diese anzusehen. Worin nun der Grund der Verschiedenheiten zwischen den einzelnen Versuchen besteht, ob nämlich im verschiedenen Alter der Kaulquappen oder in konstitutionellen Unterschieden zwischen den Kaulquappen einzelner Versuche (wie schon erwähnt, experimentierte ich nämlich in jedem Versuche mit Larven aus Eiern von einem anderen Pärchen), ist mir schwer zu sagen. Da in jedem Versuche nicht nur mit verschieden alten, sondern auch mit Kaulquappen verschiedener Eltern experimentiert wurde, sind beide Erklärungseventualitäten als möglich anzunehmen. Diese Unterschiede zwischen den tötend wirkenden Konzentrationen von KOH oder HCl bei verschiedenen Kaulquappen sind aber gegenüber den Unterschieden zwischen der Giftigkeit der H'- und OH'-Ionen, die sich bei allen meinen Versuchen übereinstimmend zeigte, fast vollkommen verschwindend.

Endlich noch einige Worte über den Einfluss der H'- und OH'-Ionen auf den Verlauf der Metamorphose bei Kaulquappen. Da ich bei jedem Versuch auch eine Kontrollserie in reinem vorher 48 Stunden

durchlüftetem, destilliertem Wasser unter ganz denselben Verhältnissen wie bei den Versuchsserien angestellt habe, war es mir möglich, auch den Einfluss dieser Ionen auf die Metamorphose zu verfolgen. In den KOH-Lösungen haben sich keine Unterschiede, nämlich während der Zeit, im Laufe welcher (1 Woche) ich meine Versuche verfolgte, im Vergleich zu der Kontrollserie gezeigt; dagegen aber gab es solche in den HCl-Lösungen, in welchen die Kaulquappen am Leben blieben, nämlich in den Versuchen Nr. I, II, III und IV. Da trat eine Verspätung der Metamorphose ein: zur Reduktion der äusseren Kiemen kam es nämlich in allen diesen Versuchen in HCl-Lösungen etwa um 2 Tage später als in den Kontrollserien.

Ob sich aber diese Hemmung in eine Parallele mit der im Versuche mit Froscheiern beobachteten Hemmung in der Entwicklung stellen lässt, ist fraglich. Meiner Ansicht nach wenigstens handelt es sich um eine toxisch-schädigende Wirkung der $H^{\cdot}$-Ionen auf das Protoplasma, also um eine Wirkung derselben Art wie in Loeb's Versuchen, nämlich um eine Hemmung infolge Erschwerung der Atmungsvorgänge und dadurch des ganzen Stoffwechsels, wie dies näher in den „Vorbemerkungen" erklärt wurde; es zeugt dafür auch schon der Umstand, dass bei den Versuchen an Froschlarven sich diese Hemmung nur in den $H^{\cdot}$-Ionenlösungen kundgegeben hat, während sie sich in Versuchen an Froscheiern auch in den OH'-Ionenlösungen zeigte. Übrigens liegt hier noch eine andere Möglichkeit vor: dass nämlich die längere Persistenz der äusseren Kiemen eine Anpassung auf ungünstige Atmungsverhältnisse ist, die im Wasser von sauerer Reaktion infolge erschwerter CO_2-Ausscheidung herrschen, also um etwas Ähnliches, was Babák[1]) (1907) experimentell an Rana fusca, Rana arvalis und an Salamandra maculosa hervorzurufen gelang: wo sich infolge Sauerstoffmangel die Kiemen rascher entwickelten und stärker ausgebildet haben als normalerweise, wogegen in sauerstoffarmem Wasser dies umgekehrt der Fall war. In ähnlicher Weise blieben sie aus demselben Grunde bei meinen Versuchen im Wasser von sauerer Reaktion, in dem die Atmung ähnliche Erschwerung erfährt (vgl. die „Vorbemerkungen") wie im sauerstoffarmen Wasser, länger erhalten. Es wäre zweifellos von Bedeutung, hierüber nähere Versuche anzustellen.

---

1) E. Babák, Über die funktionelle Anpassung der äusseren Kiemen beim Sauerstoffmangel. Zentrabl. f. Physiol. Bd. 21 1907.

Versuche an Weizensamen.

Diese Versuche habe ich zwar zu anderen Zwecken angestellt, als um die Giftigkeit der H·- und OH'-Ionen zu prüfen; es waren erstens alte Erfahrungen von Züchtern des Seidenspinners, dass man die Eier dieses Falters durch kurze Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure zur rascheren Entwicklung veranlassen kann [vgl. hierüber Loeb[1]) 1909 S. 28], und zweitens die Versuche von Fischer[2]) (1907) über die Wirkung der Wasserstoff- und Hydroxylionen auf die Keimung von verschiedenen Wasserpflanzen, die mich veranlassten, die Wirkung der H·- und OH'-Ionen auch auf die Keimung des Weizens zu untersuchen. Die zwei Versuche, welche ich in dieser Richtung ausgeführt habe, haben übereinstimmend gezeigt, dass die H·- wie OH'-Ionen auf Weizensamen in jeder Richtung negativ wirken — nämlich in der benutzten Konzentration —, was sich erstens in der Zahl der ausgekeimten Samen zeigte und dann in der Keimungsgeschwindigkeit, auf welche man aus der Grösse der Keimlinge nach einer gewissen Zeit urteilen kann.

Die beiden Versuche habe ich in der Weise ausgeführt, dass ich Weizensamen zuerst 24 Stunden in gewöhnlichem Leitungswasser liegen gelassen habe und dann dieselben in einem Versuche mit $\frac{n}{10}$ KOH und $\frac{n}{10}$ HCl, im anderen mit n. KOH und n. HCl, eine gewisse Zeit behandelte und darauf die ausgewaschenen Samen keimen liess. Die Keimung geschah im Brutschrank bei 19—20° C. zwischen Filtrierpapier in offenen Petrischalen, wobei in jede Schale je 50 Samen kamen; ich habe diese niedrigere Temperatur mit Absicht gewählt, um die eventuellen Unterschiede in der Keimungsgeschwindigkeit einzelner Versuchsserien klarer hervortreten zu lassen. Die Keimung dauerte in beiden Versuchen 10 Tage, wobei in jeder Schale durch täglichen Zusatz von 5 ccm destillierten Wassers eine konstante Konzentration erhalten wurde; darauf wurde die Zahl der ausgekeimten Samen festgestellt und die Keimlinge gemessen. Selbstverständlich wurden zu jedem Versuche auch Kontrollserien angestellt.

Die Keimungsgeschwindigkeit, soweit man sie aus den Grössen der Keimlinge nach gewisser Zeit beurteilen kann, zeigte sich in

---

1) J. Loeb, Die chemische Entwicklungserregung des tierischen Eies (künstliche Parthogenese). J. Springer, Berlin 1909.

2) A. Fischer, l. c.

meinen beiden Versuchen sowohl in den Kontrollserien als auch in den Versuchsserien einzelner Samen als eine sehr variable. In einer Serie fanden sich einige Keimlinge bis über 200 mm ausgewachsen, während andere höchstens eine Länge von einigen Millimetern erreichten. Zwischen diesen Grenzen konnte man dann in jeder Serie alle Übergänge finden.

Im ersten Versuche experimentierte ich mit $\frac{n}{10}$-Lösungen von HCl und KOH, in welchen ich die durch 24stündiges Liegen im Wasser angequollene Weizensamen verschiedene Zeiten lang liegen gelassen habe, nach welcher Zeit ich immer je 50 Samen herausnahm und keimen liess, wobei zu jeder von diesen Versuchsserien immer eine Kontrollserie von Samen, die inzwischen weiter in reinem Wasser liegen gelassen wurden, angestellt wurde. Die zeitlichen Unterschiede in den einzelnen Versuchsserien betrugen: 1/2, 1, 2, 3, 4, 6, 8 und 10 Stunden, welche Zeiten also als sogenannte Behandlungszeiten, das heisst Zeiten, in welchen die Samen einzelner Serien der Wirkung von $\frac{n}{10}$ HCl resp. $\frac{n}{10}$ KOH ausgesetzt wurden, zu betrachten sind.

Tabelle V.

Behandlungszeit	Kontrollserie		$\frac{n}{10}$-HCl-Serie		$\frac{n}{10}$-KOH-Serie	
	Die Zahl der aus 50 in 10 Tagen ausgekeimten Samen	Mittelgrösse der Keimlinge mm	Die Zahl der aus 50 in 10 Tagen ausgekeimten Samen	Mittelgrösse der Keimlinge mm	Die Zahl der aus 50 in 10 Tagen ausgekeimten Samen	Mittelgrösse der Keimlinge mm
1/2 Stunde	47	82	41	76	45	78
1 „	48	85	40	70	43	76
2 Stunden	48	84	32	54	39	72
3 „	47	84	27	33	37	70
4 „	49	82	—	—	29	65
6 „	46	83	—	—	28	62
8 „	50	85	—	—	29	59
10 „	47	84	—	—	26	57

Bei diesem Versuche hat sich gezeigt, dass die Behandlung mit HCl und KOH in jeder Serie eine negative Beeinflussung der Samenvitalität bedeutete, und zwar um so stärkere, je länger die Behandlung dauerte, was sich erstens durch die verminderte Zahl der nach 10 Tagen ausgekeimten Samen und dann durch Verkleinerung der

Grössen der ausgewachsenen Keimlinge ergab. Und zwar ging diese negative Beeinflussung von HCl rascher und mächtiger vor sich als unter Wirkung von KOH. Über den Verlauf dieses Versuches belehrt uns am besten vorstehende Tabelle V (S. 156), in welcher man die Resultate zusammengefasst findet.

Aus dieser Tabelle geht hervor:

Erstens, was die Zahl der nach 10 Tagen ausgekeimten Samen betrifft: Während von den mit $\frac{n}{10}$ KOH behandelten Samen noch nach zehnstündiger Behandlung über die Hälfte von allen Samen (26 von 50) ausgekeimt ist, keimte aus den mit $\frac{n}{10}$ HCl behandelten Samen schon nach vierstündiger Behandlung kein Same hervor, also bei einer Behandlungszeit, bei welcher aus den mit $\frac{n}{10}$ KOH behandelten Samen noch 29 von 50 auskeimten. Am besten ertrugen die Samen eine dreistündige Behandlung mit $\frac{n}{10}$ HCl, wobei noch 27 Samen von 50 auskeimten, während von den mit $\frac{n}{10}$ KOH behandelten Samen in dieser Behandlungszeit 37 von 50 auskeimten. Über die mächtigere Wirkung von HCl entgegen KOH, welche nur auf die grössere Giftigkeit der H'-Ionen entgegen den OH'-Ionen zurückzuführen ist, kann also kein Zweifel bestehen, besonders wenn man dazu noch die graphische Darstellung der Abhängigkeit der Zahl ausgekeimter Samen von der Länge der Behandlungszeit mit $\frac{n}{10}$ KOH und mit $\frac{n}{10}$ HCl, die sich in Fig 2. dargestellt findet, vergleicht: hier sieht man klar, wie die Kurve für $\frac{n}{10}$-HCl-Behandlung viel schroffer herabfällt als die für $\frac{n}{10}$-KOH-Behandlung und bei einer Behandlungszeit von 4 Stunden die Abszisse erreicht, wogegen die Kurve für Behandlung mit $\frac{n}{10}$ KOH noch bei einer Behandlungszeit von 10 Stunden die Zahl = 26 anzeigt.

Ähnliche Verhältnisse zeigte auch die Geschwindigkeit der Keimung der mit $\frac{n}{10}$ HCl einerseits und mit $\frac{n}{10}$ KOH anderseits behandelten Samen. Soweit man auf die Keimungsgeschwindigkeit

aus der Grösse der Keimlinge nach 10 Tagen der Keimung urteilen kann, ergibt sich, dass diese Keimungsgeschwindigkeit mit der Länge der Behandlungszeit bei mit $\frac{n}{10}$ HCl behandelten Samen unvergleichbar mächtiger abnahm als bei Behandlung mit $\frac{n}{10}$ KOH. Während zum Beispiel unter zehnstündiger Behandlung mit $\frac{n}{10}$ KOH die Keimlinge nach 10 Tagen durchschnittlich die Höhe von 57 mm erreichten,

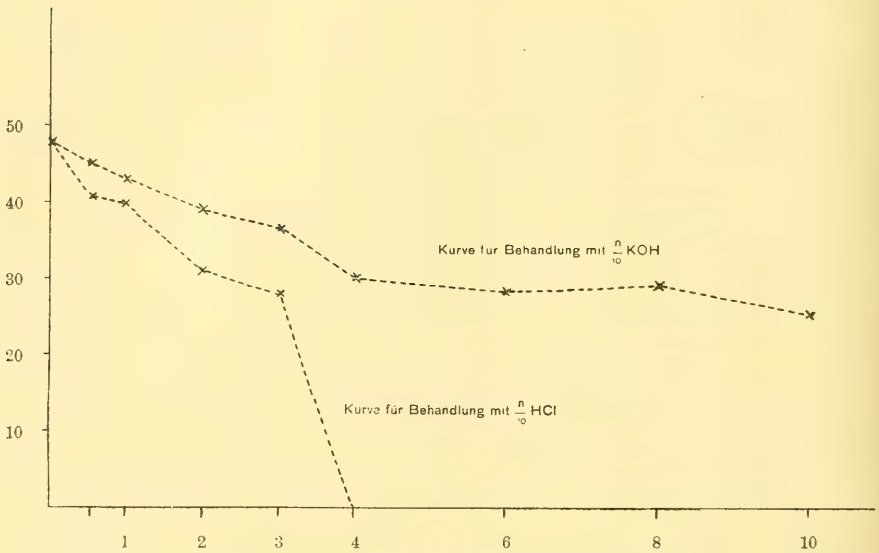


Fig. 2. Graphische Darstellung des Zusammenhanges zwischen der Zahl der aus 50 nach 10 Tagen ausgekeimten Samen bei Behandlung mit $\frac{n}{10}$ HCl resp. KOH und der Länge der Behandlungszeit. Abszisse = Behandlungszeit in Stunden. Ordinate = Zahl der ausgekeimten Samen. Die Ordinate und Abszisse = 0 bedeuten die Verhältnisse in der Kontrollserie — in diesem Falle Durchschnitt aus einzelnen Kontrollserien. (Vgl. hierzu Tabelle V.)

betrug diese bei Behandlung mit $\frac{n}{10}$ HCl schon bei dreistündiger Behandlungszeit nur 33 mm. Zur näheren Erläuterung dient die graphische Darstellung des Zusammenhanges der Grössen der Keimlinge und der Behandlungszeit bei HCl-Behandlung einerseits und bei KOH-Behandlung anderseits in Fig. 3. Aus derselben ersieht man die mächtigere Wirkung von HCl gegenüber KOH, was nur auf die verschiedene Giftigkeit von $H^{\cdot}$- und OH'-Ionen zurückzuführen ist.

Zu vollkommen übereinstimmenden Resultaten gelangte ich auch bei dem zweiten Versuche, in welchem ich 48 im Wasser aufgeweichte Weizensamen mit n. HCl und n. KOH behandelte. Da es sich hier um höher konzentrierte Säure und Lauge handelte, wählte ich in diesem Versuche kürzere Behandlungszeit, und zwar: 2, 5, 10, 15 und 20 Minuten; und da es sich hier nur um kleine Differenzen

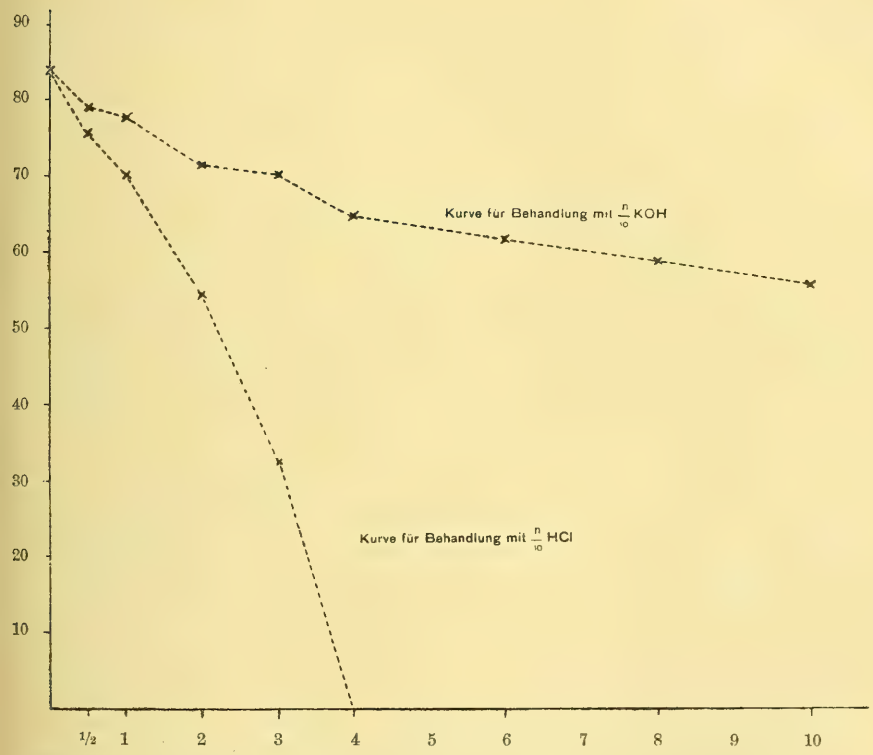


Fig. 3. Graphische Darstellung des Zusammenhanges zwischen der Grösse der Keimlinge nach zehntägigem Keimen bei Behandlung der Samen mit $\frac{n}{10}$ HCl resp. KOH. Abszisse = Behandlungszeit in Stunden. Ordinate = Mittelgrösse der Keimlinge in Millimetern. Die Ordinate und Abszisse = 0 bedeuten die Verhältnisse in der Kontrollserie — in diesem Falle Durchschnitt aus einzelnen Kontrollserien. (Vgl. hierzu Tabelle VI.)

zwischen den Behandlungszeiten einzelner von diesen Serien handelte, habe ich bei allen zusammen nur eine Kontrollserie angestellt. Sonst waren dieselben Verhältnisse wie bei dem ersten Versuche: jede Serie betrug 50 Samen, und die Beobachtungszeit dauerte 10 Tage bei 19—20° C.

Auch bei diesem Versuche wurde die Vitalität der Samen durch HCl und durch KOH negativ beeinflusst, was sich sowohl aus der Zahl der nach 10 Tagen ausgekeimten Samen als auch aus der Keimungsgeschwindigkeit, das heisst der Grösse der Keimlinge ergab. Auch in diesem Versuche war die Wirkung der HCl-Behandlung eine mächtigere als die der KOH-Behandlung: die Wasserstoffionen zeigten sich also auch hier giftiger als die Hydroxylionen.

Die Resultate dieses Versuches findet man in der folgenden Tabelle übersichtlich zusammengefasst:

Tabelle VI.

Behandlungszeit	Kontrollserie		n.-HCl-Serie		n.-KOH-Serie	
	Die Zahl der aus 50 in 10 Tagen ausgekeimten Samen	Mittelgrösse der Keimlinge mm	Die Zahl der aus 50 in 10 Tagen ausgekeimten Samen	Mittelgrösse der Keimlinge mm	Die Zahl der aus 50 in 10 Tagen ausgekeimten Samen	Mittelgrösse der Keimlinge mm
2 Minuten	47	85	46	60	44	78
5 „	47	85	27	52	38	59
10 „	47	85	23	45	27	50
15 „	47	85	15	42	22	46
20 „	47	85	16	37	20	40

Aus dieser Tabelle erkennt man, wenn man die angeführten Zahlen untereinander vergleicht, dass sowohl die Zahl der nach 10 Tagen ausgekeimten Samen als auch die Grösse der Keimlinge, nach welcher man die Keimungsgeschwindigkeit beurteilen kann, unter Behandlung mit n. HCl stärker abnahm als unter Behandlung mit n. KOH. Zwar sind hier die Unterschiede nicht so gross wie in dem ersten Versuche, doch sind sie aber klar und können aus der Tabelle wie aus der graphischen Darstellung ersehen werden.

Den Zusammenhang zwischen der Zahl der Keimlinge, die nach 10 Tagen aus 50 Samen ausgekeimt sind und der Länge der Behandlungszeit findet man in Fig. 4 graphisch dargestellt, woraus hervorgeht, dass bis auf die Abweichung bei einer Behandlungszeit von 2 Minuten, wo die Kurve für Behandlung mit n. HCl stärker sinkt, als die für Behandlung mit n. KOH, sonst überall die Kurve für Behandlung mit n. HCl unter der Kurve für Behandlung mit KOH verläuft. Dies bedeutet, dass von den mit n. HCl behandelten Samen immer wenigere auskeimten als von den mit KOH behandelten. Daraus geht hervor, dass die Wasserstoffionen die Samen stärker beschädigten als die Hydroxylionen.

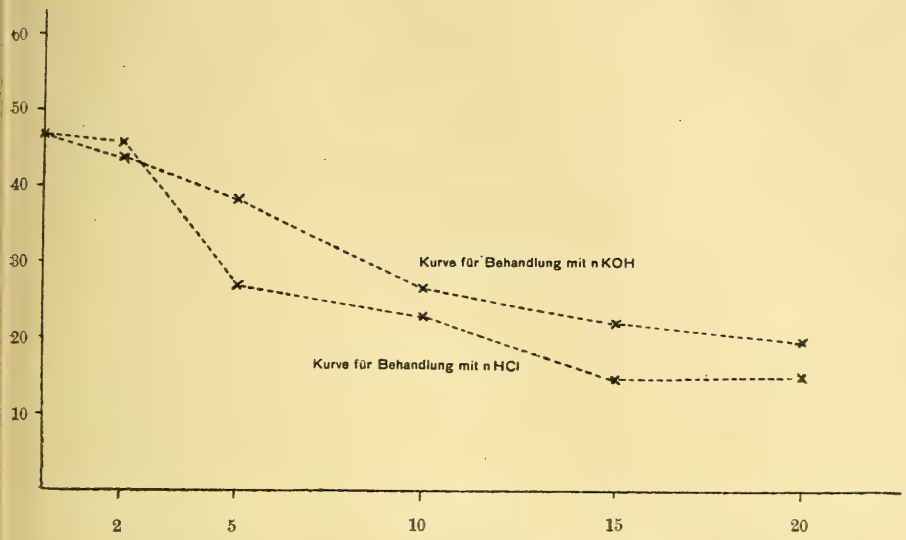


Fig. 4. Graphische Darstellung des Zusammenhanges zwischen der Zahl der von 50 nach 10 Tagen ausgekeimten Samen bei Behandlung mit n. HCl resp. KOH und der Länge der Behandlungszeit. Abszisse = Behandlungszeit in Minuten. Ordinate = Zahl der ausgekeimten Samen. Die Ordinate und Abszisse = 0 bedeuten die Verhältnisse in der Kontrollserie. (Vgl. hierzu Tabelle VI.)

Dasselbe ersieht man auch aus der graphischen Darstellung des Zusammenhanges zwischen Behandlungszeit und Keimungsgeschwindigkeit (soweit man auf diese aus der Grösse der Keimlinge nach zehntägiger Keimung urteilt) in Fig. 5, wo die Kurve für Behandlung mit n. HCl schon von Anfang an viel schroffer herabsteigt, während die Kurve für Behandlung mit n. KOH fortwährend unter der vorigen verläuft, was alles nur auf die schädlichere Wirkung der Wasserstoffionen gegenüber den Hydroxylionen zurückzuführen ist.

Es haben also auch diese beiden Versuche an Weizensamen übereinstimmend zu demselben Resultate geführt wie die oben angeführten Versuche an Froscheiern und Froschlarven: dass nämlich die $H^{\cdot}$-Ionen viel schädlicher, also giftiger sind als die Hydroxylionen.

Schlussbemerkungen.

Fassen wir erstens die Resultate der einzelnen Versuche übersichtlich zusammen.

Kaliumhydroxyd und Salzsäure haben sich bei meinen Versuchen für das lebende Plasma als giftige, stark schädigende und tötende Stoffe erwiesen: von in saurem wie in alkalischem Medium sich ent-

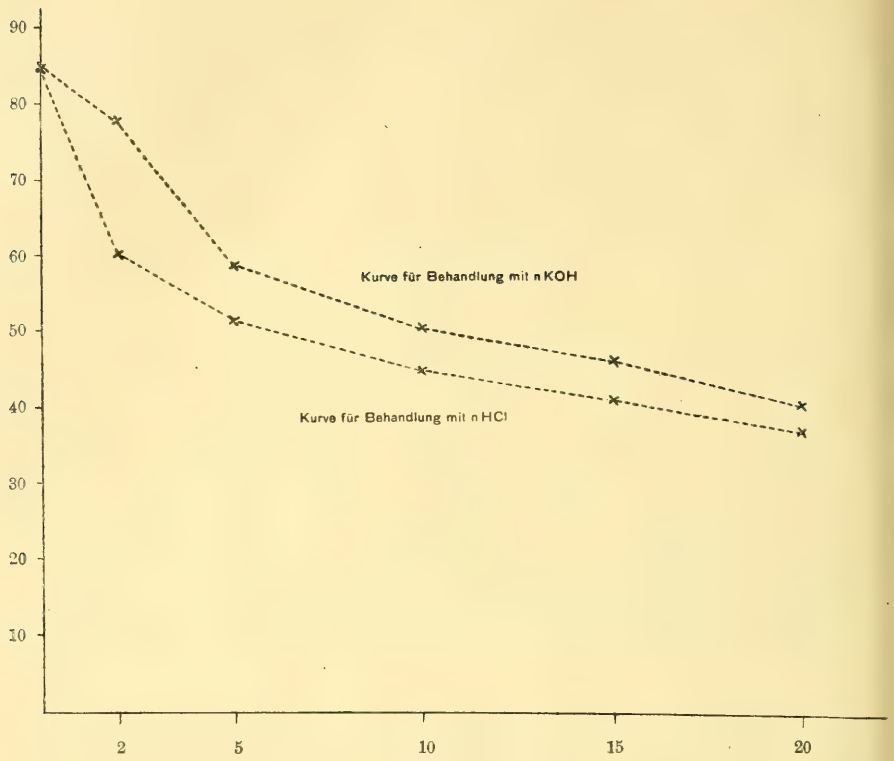


Fig. 5. Graphische Darstellung des Zusammenhanges zwischen Grösse der Keimlinge nach zehntägigem Keimen bei Behandlung der Samen mit n HCl resp. KOH. Abzsisse = Behandlungszeit in Minuten. Ordinate = Mittelgrösse der Keimlinge in Millimetern. Die Ordinate wie Abszisse = 0 bedeuten die Verhältnisse in der Kontrollserie. (Vgl. hierzu Tabelle V.)

wickelnden Froscheiern gingen um so mehr zugrunde, je höher die Konzentration dieser Lösungen war, entwickelte Kaulquappen aller Stadien haben nur eine gewisse Konzentration der Säure oder Base lebend ertragen, und in einer höheren sterben dieselben in einigen Stunden ab. Mit $\frac{n}{10}$ und n. HCl und KOH behandelte Weizensamen zeigen im Vergleich mit den Kontrollserien: 1. Eine Verminderung der Keimungsfähigkeit. 2. Eine Hemmung der Keimungsgeschwindigkeit, die um so stärker war, je länger die Behandlung dauerte, so dass es endlich bis zum Absterben aller Samen kam.

Dabei hat sich die Säure (HCl) in allen diesen Versuchen übereinstimmend stärker schädigend als die Lauge (KOH) erwiesen: in saurem Wasser sich entwickelnde Froscheier entwickelten sich

immer in viel geringerem Prozentsatz als in alkalischem Wasser derselben Konzentration, und eine Konzentration (100 ccm Wasser + 10 ccm $\frac{n}{10}$), bei welcher in alkalischer Lösung nur eine wenig geringere Anzahl von Eiern als in der Kontrollserie sich entwickelt hatte, tötete bei sauerer Lösung schon alle Froscheier (vgl. hierzu Fig. 1); in ähnlicher Weise war auch die für entwickelte Froschlarven tötende Konzentration für Säuren in allen angestellten Versuchen eine viel geringere als für Basen. Ebenso zeigten sich die Verhältnisse bei den Versuchen an Weizensamen, bei welchen mit der Dauer der Behandlung die Zahl der keimungsfähigen Samen wie die Keimungsgeschwindigkeit (nach der Länge der im Verlauf von 10 Tagen entwickelten Keimlinge beurteilt) in den Säuren (HCl) viel stärker abnahm als in den Alkalien (KOH), wie dies aus den Fig. 2—5 klar hervorgeht.

Da es sich bei meinen Versuchen um eine Säure und eine Base von demselben Dissoziationsgrade [1]) handelte (KOH und HCl), kann man aus diesen Resultaten über die stärker schädigende Wirkung

---

1) Der Dissoziationsgrad, durch Arrhenius' „Aktivitätskoeffizient" α (vgl. J. H. Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre in der Medizin. Bd. 1 S. 52. Bergmann, Wiesbaden 1902) ausgedrückt variiert: für **HCl** nach Noye's Messungen (Carnegie Publ. Nr. 63. 1907 [zit. Kötz: „Chlor" in Abegg-Auerbach's Handb. Bd. 4 H. 2. 1913]), je nach der Konzentration, wie folgt:

Konzentration:	0,0005 n.	0,002 n.	0,01 n.	0,08 n.	0,1 n.
α =	99,0	98,5	97,1	93,2	95,6

und für **KOH** nach Jones' Messungen (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 12. 1893 [zit. Hinrichsen: „Kalium" in Abegg-Auerbach's Handb. Bd. 2 H. 1. 1908]), je nach der Konzentration, folgendermaassen:

Konzentration:	0,00107 n.	0,00533 n.	0,0107 n.	0,0517 n.	0,1109 n.
α =	98,0	96,7	92,0	89,2	82,3

Für die niedrigen Konzentrationen, um welche es sich bei meinen Versuchen handelte, sind diese Zahlen vollkommen entsprechende, und aus ihrer Vergleichung ersieht man sofort, dass die Dissoziationsgrade für KOH und HCl die gleichen sind, was bedeutet, dass in KOH-Lösungen wie in HCl-Lösungen — gleicher Konzentrationen — die gleiche Menge von freien H'- und OH'-Ionen sich befindet. Ich betone diese Tatsache aus dem Grunde, um dem möglichen Einwande entgegenzutreten, dass die verschiedene Giftigkeit von HCl und KOH, die sich bei meinen Versuchen zweifellos ergab, vielleicht von ihren verschiedenen Dissoziationsgraden — da bei der physiologischen Wirkung der Säuren und Basen eben nur die freien H'- und OH'-Ionen in Betracht kommen — abzuleiten wäre.

der HCl-Lösungen gegenüber den KOH-Lösungen den Schluss ziehen, dass die H·-Ionen gegenüber den KOH'-Ionen giftiger sind, was schon aus den oben (in „Vorbemerkungen") besprochenen Versuchen von Schröder, Korentschewski und Baratt zu entnehmen war.

Dieser Unterschied in der Wirkung der Säure und Base auf das lebende Plasma ist ein direkter und primärer und ist auf die Verschiedenheiten zwischen Hydroxyl- und Wasserstoffionen als solchen zurückzuführen.

Es scheint, dass es vielleicht möglich wäre, diesen Unterschied in der Giftigkeit der H·- und OH'-Ionen mittels der oben erwähnten Versuche von Loeb zu erklären, nämlich in der Weise, dass die H·-Ionen ausser ihrer primären Giftigkeit, die mit der der OH'-Ionen gleich sein könnte, den Organismus noch mittels der Hemmung der Atmungsvorgänge schädigen, wodurch die Giftigkeit von sauren Lösungen noch erhöht würde, wogegen die OH'-Ionen mittels Förderung der Atmungsvorgänge den Organismus stärkten, ihn resistenter machten und dadurch die Giftigkeit der alkalischen Lösungen sekundär scheinbar erniedrigten. Eine solche Erklärung ist aber vollständig abzuweisen, schon aus dem Grunde, weil eine Förderung von Oxydationsvorgängen die Giftigkeit der Lösung nicht hemmen, sondern umgekehrt steigern würde. Denn Loeb hat doch in einer Reihe von verschiedensten Experimenten überzeugend gezeigt, dass alle Faktoren, die die Oxydationsvorgänge im Organismus fördern, zugleich die Giftigkeit einer Lösung erhöhen, und umgekehrt, dass alle Faktoren, die die Oxydationsvorgänge im Organismus hemmen, entsprechend auch die Giftigkeit der Lösungen erniedrigen, wonach also die OH'-Ionen giftiger als H·-Ionen sein mussten. In meinen Versuchen wie in denen von Schröder, Barratt und Korentschewsky hat sich aber eher das Gegenteil gezeigt.

Aber schon durch Auseinandersetzung der Versuche selbst lässt sich die Unzulässigkeit einer solchen Erklärungsweise ableiten. Die grössere Giftigkeit der H·-Ionen wäre möglicherweise — von dem eben Gesagten nämlich abgesehen — aus der hemmenden Wirkung der Säure auf die Atmungsvorgänge oder aus den Versuchen an Froscheiern zu ersehen, da hier die sauere Lösung auf die Organismen während der ganzen Versuchszeit wirkte. Oben schon in den Versuchen an Froscheiern, zeigte sich diese Erklärung als nicht zutreffend, da hier der Tod der Tiere schon in so kurzer Zeit nach dem Einlegen in die Lösungen eingetreten ist, dass die anzunehmende

Anhäufung der Kohlensäure keineswegs eine so grosse sein konnte, dass sie mittels Hemmung der Atmungsvorgänge des Organismus diesen tödlich alterierte (dies gilt auch von den Versuchen von Barratt, Schröder und Korentschewski.

Absolut unmöglich ist es aber, auf diese Weise meine Versuche an Weizensamen zu erklären, denn hier zeigt sich der Effekt der höheren Giftwirkung von H'-Ionen in der Hemmung der Entwicklung (Keimung und Wachstum) erst zu der Zeit, als die Samen schon aus dem saueren Medium entfernt wurden, und in einem neutralen, in welchem ihre Atmung vollkommen normal vor sich gehen konnte, sich befanden. Diese Erscheinung lässt sich aber keineswegs von der Hemmung der Atmungsvorgänge in den Samen während der Behandlungszeit infolge der Anhäufung von Kohlensäure — wenn nämlich überhaupt solche in der kurzen Behandlungszeit in Frage kommt — erklären, denn die Hemmung der Plasmatätigkeit, durch CO_2 hervorgerufen, ist eine vollkommen vorübergehende und bleibt ohne Nachwirkung, wie eben die Versuche von Lhoták und die neuesten von Polák an den Muskeln gezeigt haben, dass nämlich nach Entfernung der CO_2 die Muskeln sich wieder vollkommen erholen; „diese Erholung betrifft alle Teile der myographischen Kurve, so dass unter günstigen Umständen nicht nur von neuem der normale, unverlängerte Teil der Kurve, sondern auch die elastischen Schwingungen wiedererscheinen. .... Erholt sich nach Entfernung von CO_2 ein Muskel, der schon Erniedrigungen der Kontraktionen und Verlängerung der Dekreszenten zeigte, solcherweise, dass auch die elastischen Schwingungen wiederkehren, so ist ersichtlich, dass CO_2 die Muskeltätigkeit nicht beschädigt, sondern nur modifiziert" [Polák[1]), 1913 S. 325].

Die durch CO_2-Anhäufung hervorgerufene Hemmung der Lebenstätigkeit des Plasmas bedeutet also für dasselbe keine Beschädigung. Zeigte sich also bei meinen Versuchen bei Behandlung der Weizensamen mit Säure eine nachdauernde Wirkung, die sich durch Entwicklungshemmung der Keimlinge klarstellte, dann ist diese zweifellos nicht durch die Anhäufung der Kohlensäure, sondern durch eine direkte toxische Wirkung der Säure als solcher resp. der H'-Ionen auf das Plasma zu erklären. War nun diese Hemmung bei Behandlung mit Säure eine grössere als bei Behandlung mit Alkali, dann ergibt sich

1) B. Polák, l. c.

daraus, dass dieser Unterschied in der schädigenden Wirkung der Säuren und der Alkalien kein sekundärer, sondern ein primärer ist und seinen Grund in den Unterschieden zwischen der Wirkung von H'- und OH'-Ionen als solchen hat, was um so wahrscheinlicher ist, wenn man erwägt, dass, wie oben auseinandergesetzt wurde, dort, wo es sich um eine Giftwirkung des Mediums handelt, eine Hemmung der Oxydationsvorgänge, wie Loeb gezeigt hat, keine Erhöhung, sondern eben umgekehrt eine Erniedrigung der Giftwirkung, die Förderung der Oxydationsvorgänge aber eine Erhöhung der Giftwirkung des Mediums herbeiführt, also etwas vollkommen Umgekehrtes vor sich geht als was die oben als „möglich" erwähnte Erklärung der verschiedenen Giftigkeit von Säuren und Alkalien voraussetzte.

Es ergibt sich also aus den oben angeführten Experimenten und Erwägungen, dass die Säuren gegenüber den Alkalien resp. die Wasserstoffionen entgegen den Hydroxylionen viel giftiger sind; dieser Unterschied ist als ein primärer, in den Unterschieden zwischen der direkten Wirkung dieser Ionen auf das lebende Plasma gelegener, aufzufassen.

(Aus dem physiologischen Laboratorium der Universität Leiden.)

Die gleichzeitige Registrierung elektrischer Erscheinungen mittels zwei oder mehr Galvanometer und ihre Anwendung auf die Elektrokardiographie.

Von

W. Einthoven, F. L. Bergansius und **J. Bijtel.**

(Mit 7 Textfiguren und Tafel VIII—X.)

Inhaltsübersicht.

Seite

I. Die optischen Vorrichtungen 167
II. Die Anwendung auf die Elektrokardiographie 178
III. Anhänge 189
1. Die Empfindlichkeit der mikrometrischen Einstellungsmethode . . 189
2. Die Formeln (1) und (2) 192
3. Zahlentafel mit Gebrauchsanweisung 196

I. Die optischen Vorrichtungen.

Schon lange hat man das Bedürfnis nach gleichzeitiger Registrierung elektrischer Erscheinungen mittels zwei oder drei Galvanometer empfunden, was aus den Versuchen von Bull, Garten, Hoffmann, Lewis, Williams u. a. genügend hervorgeht. Im allgemeinen können drei Methoden unterschieden werden:

A. Diejenige mit zwei nebeneinander aufgestellten Galvanometern. Ein jedes der beiden Instrumente wird durch eine eigene Lampe beleuchtet, während die aus den Projektionsokularen tretenden Strahlenbündel nebeneinander zwei Felder entwerfen, die eine horizontale Spalte beleuchten. Hinter der Spalte wird die photographische Platte in vertikaler Richtung bewegt.

Man richtet die Strahlenbündel und regelt die Grösse jedes Projektionsfeldes auf solche Weise, dass die beiden Felder mit den einander zugekehrten Rändern übereinandergreifen. Diese über-

einandergreifenden Teile fängt ein rechteckiger, einige Zentimeter breiter Schirm auf. Letzterer steht in einer solchen Distanz vor der Spalte, dass sein Schatten darauf noch eben sichtbar ist. Dann sind auf der Spalte selbst die Felder vollkommen voneinander getrennt, während sie doch möglichst nahe aneinander grenzen.

Mittels der Blenden, die sich hinter den Kondensoren bei den Bogenlampen befinden, sorgt man dafür, dass die beiden Felder eine gleiche Helligkeit erhalten, denn wenn das eine Feld intensiver beleuchtet wird als das andere, wird auch das Photogramm ungleich, indem man aus praktischen Gründen wohl genötigt ist, die beiden Teile der photographischen Platte im selben Bade zu entwickeln.

Die Zeitschreibung kann mit einer einzigen gezahnten Scheibe [1]) stattfinden, deren Zähnezahl zehn oder ein Vielfaches von zehn betragen soll. Die Scheibe soll dabei so aufgestellt sein, dass ihr Mittelpunkt in eine Linie fällt, welche die optischen Achsen der beiden Galvanometer schneidet und ungefähr parallel der Spalte läuft. Man kann das leicht mit solcher Genauigkeit bewerkstelligen, dass kein grösserer Fehler übrig bleibt als zum Beispiel ein Hundertstel der Distanz, die zwei aufeinanderfolgende Zähne trennt. Man sorge ausserdem dafür, dass durch eine zweckmässige Einstellung der Linsensysteme die Zähne scharf auf der Spalte abgebildet werden.

B. Eine andere Methode beruht auf dem Gebrauch zweier Saiten in einem selben Magnetfelde. Die „Cambridge Scientific. Instrum. Comp." bringt für ihr Galvanometermodell ein doppeltes Saitengehäuse in den Handel, das zwei in einer gegenseitigen Distanz von ungefähr 0,5 mm aufgespannte Saiten enthält. Wenn man mit diesem Gehäuse ohne weiteres eine starke Vergrösserung anwendete, würden die Saitenbilder im Projektionsfelde so weit auseinander entworfen werden, dass die Vorrichtung praktisch unbrauchbar wäre. Bei 600facher Vergrösserung hätten die Bilder schon eine gegenseitige Distanz von 30 cm.

Um diese Schwierigkeit zu beseitigen, wird die Richtung der vom Projektionsokular auf die Spalte fallenden Strahlenbündel mittels eines Paares achromatischer Prismen so geändert, dass die Saitenbilder auf der Spalte sich einander genügend nähern. Ein recht-

---

1) Vgl. Eine Vorrichtung zur photographischen Registrierung der Zeit. Zeitschr. f. biol. Technik u. Methodik Bd. 3 H. 1 S. 1. 1912.

eckiger Schirm leistet hier hinsichtlich der beiden mittels der Prismen nacheinander gerückten Bilder gleichartige Dienste wie der die Lichtbündel voneinander trennende Schirm der Methode A.

Die Methode B hat zwei Nachteile. Erstens ist ein Prismenpaar nur brauchbar bei der Anwendung einer bestimmten Vergrösserung und einer bestimmten Projektionsdistanz. Wünscht man die Vergrösserung oder den Projektionsabstand zu verändern, so ist man gezwungen, auch ein anderes System von achromatischen Prismen zu benutzen.

Zweitens ist das doppelte Saitengehäuse nicht geeignet, mit starken Objekiven, zum Beispiel nicht mit Apochromat 4 mm von Carl Zeiss, verwendet zu werden. Dass trotzdem die Methode gut brauchbar ist, beweist die Fig. 3 der Taf. VIII. Die darauf reproduzierten beiden oberen Kurven sind mittels des doppelten Saitengehäuses und bei einer ungefähr 1000 fachen Vergrösserung registriert.

Einigermaassen mit der doppelten Saitenbüchse vergleichbar ist der kombinierte Oszillograph, worin zwei oder drei Drahtschlingen mit den daran befestigten Spiegeln die zu untersuchenden Stromschwankungen angeben. Zu genauen elektrokardiographischen Untersuchungen sind derartige Oszillographen weniger geeignet; wir lassen sie weiter ausser Betrachtung.

C. Die dritte Methode, die Galvanometer zu kombinieren, darf vielleicht die eleganteste heissen. Sie hat ausser dem Vorteil der einfachen Zeitschreibung noch denjenigen, dass sie den Gebrauch von nur einer Lampe erfordert. Sie erheischt aber eine sorgfältige Aufstellung, und ihre Anwendung hat schon manchen Forschern Schwierigkeiten gemacht. Wir erlauben uns, sie einigermaassen ausführlicher zu beschreiben.

Die Methode besteht der Hauptsache nach aus einer solchen Aufstellung der beiden Galvanometer, dass ihre optischen Achsen in eine Linie fallen. An der Stelle des zweiten Galvanometers wendete Bull bei seinen Versuchen ein Phonoskop an, womit er aber als erster schon eine Lösung des optischen Problems gab. Die Lichtstrahlen gingen erst durch das mit einem vollständigen Projektionsmikroskop versehene Galvanometer. Auf einer gewissen Distanz von dessen Projektionsokular wurde ein Bild der Saite entworfen. In der Fläche dieses Bildes befand sich eine konvergierende Linse von 3 cm Diameter, welche die Strahlen weiter auf das Beleuch-

tungsobjektiv des Phonoskops konzentrierte. Indem Bull das Galvanometer und das Phonoskop näher aneinander schob oder weiter voneinander abrückte, konnte er das Verhältnis der bei beiden Instrumenten zur Verwendung kommenden Vergrösserungen willkürlich variieren.

Bei der im hiesigen Laboratorium angewandten Aufstellung haben wir den Vorteil des veränderlichen Vergrösserungsverhältnisses mittels der Verschiebung der Galvanometer preisgegeben. Die Instrumente behalten eine in bezug zueinander unveränderliche Stellung, und die Vergrösserungsverhältnisse können nur mit Hilfe der Linsensysteme variiert werden. Die schematische Fig. 1 Taf. VIII kann die Vorrichtung verdeutlichen.

Mittels des Kondensors K wird ein Bild des Kraters Kr einer Bogenlampe auf der Irisblende J_1 entworfen. Diese befindet sich zusammen mit einer Hilfslinse L_1 in einer Röhre, die als Okular in den Tubus des Mikroskops I geschoben ist.

Die Saite S_1 und die Mikroskope I und II sind Teile des erstdurchstrahlten Galvanometers, während die Saite S_2 und die Mikroskope III und IV zum zweiten Galvanometer gehören.

Die Hilfslinse L_1 ist von solcher Stärke, dass sie ein Bild der Irisblende J_c auf der ersten Hauptfläche des Objektivs A_1 entwirft. Dieses Objektiv selbst entwirft ein Bild der Blende J_1 — womit das Kraterbild zusammenfällt — in der optischen Fläche der Saite S_1. Die genannte Saite wird — zusammen mit den beiden in ihrer Fläche entworfenen Bildern — erst in der Blende J_2, sodann in der optischen Fläche der zweiten Saite, zum dritten Male im Okular bei Q und schliesslich — zum vierten Male — in B auf dem Schirme abgebildet.

Die Irisblende J_3 wird nur als Hilfsmittel bei der Aufstellung benutzt und wird später noch erwähnt. Wenn die Aufstellung einmal fertig ist, wird die Blende weit geöffnet und leistet keine Dienste mehr.

Wenn die Objektive A_1, A_2, A_3 und A_4 alle dieselben optischen Konstanten haben und symmetrisch aufgestellt sind, ist die Vergrösserung der beiden Saitenbilder die gleiche, während man dabei auch das wichtige Resultat erhält, dass die volle Apertur der Objektive benutzt werden kann[1]).

1) Arbeitet man mit einem einzigen Galvanometer, so ist es natürlich auch wichtig, da man die volle Apertur der Objektive benutzen kann. Man regele

Das System, das in der Figur mit $L_2\,J_2\,L_3$ angegeben ist und die Mikroskope II und III miteinander verbindet, verdient eine spezielle Erwähnung. In welcher Distanz soll es von den Objektiven A_2 und A_3 abstehen, und welche Form soll den Linsen L_2 und L_3 gegeben werden?

Halten wir die Aufstellung symmetrisch, so muss das System genau in der Mitte zwischen den beiden Saiten angebracht werden, während es weiter ein solches Brechungsvermögen besitzen soll, dass die zweite Hauptfläche von A_2 in der ersten Hauptfläche von A_3 abgebildet ist.

Die Firma Carl Zeiss hatte die Freundlichkeit, ein solches System für uns zu konstruieren. Es genügt den optischen Anforderungen, denen die Mikroskopokulare entsprechen sollen, ist daher einigermaassen mit einem doppelten Okular vergleichbar, während man es in solcher Distanz von den Objektiven anbringt, dass deren sphärische und chromatische Aberration möglichst vollständig kompensiert werden.

Bei unserer Aufstellung haben wir als Objektive vier Apochromate von 4 mm Brennweite und einer numerischen Apertur von 0,95 genommen. Sie haben keine Deckglaskorrektion und werden in schmaler Fassung ausgeführt. Zeiss bringt sie unter dem Namen „Objektive für Saitengalvanometer“ in den Handel.

Das neue System $L_2 J_2 L_3$, das in den Tubus von Mikroskop II eingesetzt wird, ist symmetrisch und besteht aus zwei, die konvexen Seiten einander zukehrenden, je 2 mm dicken Plankonvexlinsen. Ihr Scheitelabstand ist 28,5 mm; genau in der Mitte liegt die Irisblende. Der Abstand der Planflächen des neuen Systems von den Scheiteln der Hinterlinsen der beiden Objektive A_2 und A_3 beträgt 161,3 mm. Der Tubus des Mikroskops III ist eingekürzt.

Von grosser Bedeutung für die Erzielung scharfer Bilder ist die genaue Zentrierung des sämtlichen optischen Systems. Wir müssen dabei zwei Arten, vorzugehen, voneinander unterscheiden. Die erste und leichteste besteht darin, dass man die Galvanometer derart

---

die Apertur des Kondensors nach den optischen Konstanten des Beleuchtungsmikroskops. Vgl. hierüber: Die Konstruktion des Saitengalvanometers. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 130 S. 287. 1909. Auch für die Beurteilung der richtigen Stärke der Hilfslinse L_1 und für einige andere Einzelheiten, die schon beim Gebrauch eines einzigen Galvanometers beachtet werden müssen, verweisen wir nach derselben Abhandlung.

hintereinander aufstellt, dass ihre Gesichtsfelder einander decken. Die Irisblenden J_1 und J_2 soll man an solcher Stelle auf dem Schirm abbilden, dass ihre Mittelpunkte mit dem Mittelpunkte des gemeinschaftlichen Gesichtsfeldes zusammenfallen. Auch der Krater soll ungefähr zentrisch an derselben Stelle abgebildet werden, und dies alles ist ohne jede Schwierigkeit zu erzielen, indem man nicht nur die ganzen Galvanometer, sondern auch die einzelnen Mikroskope auf irgendeine Weise senkrecht zur optischen Achse verschiebbar macht.

Wenn man mittels einer Blende das Gesichtsfeld einengt, so erzeugen die unvermeidlichen Reflexionen, namentlich bei der Anwendung einer grossen Apertur, einen noch deutlich wahrnehmbaren Lichtschein um das Blendebild herum, wodurch die Umgrenzung des ursprünglichen Feldes selbst sichtbar wird. Dabei kann die Zentrierung am genauesten vorgenommen werden, wenn die beiden kreisförmigen Bilder von beinahe gleicher Grösse sind.

Die zweite Behandlung erfordert mehr Arbeit: Man soll die optischen Achsen der vier Mikroskope und des Systems $KrKJ_c$ so richten, dass sie alle zusammenfallen.

Um zu erzielen, dass in einem Galvanometer die optische Achse des Beleuchtungsmikroskops in die Verlängerung der optischen Achse des Projektionsmikroskops fällt, kann man folgendermaassen vorgehen: Man bestimme erst a) mit einem Bündel Lichtstrahlen eine gerade Linie, gebe sodann b) hinsichtlich derselben dem Galvanometer eine unten näher zu umschreibende Stellung und drehe schliesslich c) die beiden Mikroskopröhren in die erwünschte Richtung.

a) Die Bestimmung einer geraden Linie findet leicht auf folgende Weise statt. Man denke sich in Fig. 1 Taf. VIII die beiden Galvanometer weggenommen und an ihrer Stelle eine einfache Linse L mit daranbefestigter Irisblende J hingestellt. Während L ein Bild von J_c auf dem Schirm entwirft, soll der Kondensor den Krater auf J abbilden.

Das System JL soll selbst schon zentriert sein, und zwar in dem Sinne, dass der Blendemittelpunkt mit der optischen Achse der Linse zusammenfällt. Verengert man die Blenden in genügendem Maasse, so können ihre Öffnungen als Punkte gelten, die mit dem Bildpunkte in einer geraden Linie liegen. Der Bildpunkt soll mit irgendeinem Zeichen auf dem Schirm markiert werden.

b) Fig. 2 Taf. VIII zeigt, wie das Galvanometer in bezug auf die erhaltene Linie aufgestellt werden soll. Nachdem man das System JL entfernt hat, bringe man den Mittelpunkt P_2 der Blende J_1 in die Lichtlinie, und zwar ungefähr auf die Stelle, wo erst das System JL stand. Sodann drehe man das ganze Galvanometer um den genannten Punkt P_2 herum, so dass das Bild von P_2 auf die zuvor markierte Stelle P_5 des Schirmes fällt. Wir nehmen dabei an, dass beide Mikroskope schon insofern zentriert sind, dass das Bild von P_2 in der Mitte des Gesichtsfeldes des Mikroskops II entworfen wird, und bemerken, dass unter diesen Umständen auch das Bild von P_1 auf dieselbe Stelle fällt.

c) Es erübrigt sich jetzt noch, die Mikroskopröhren in die erwünschte Richtung zu drehen. Wir beschreiben unten zwei Weisen, c_1 und c_2, nach welchen man dabei vorgehen kann.

c_1) Man kann eine kleine Abweichung der erwünschten Richtung leicht konstatieren, indem man mittels der mikrometrischen Einstellung des Mikroskops I das Bild P_5 auf dem Schirme unscharf macht. Zuvor verengere man die Blende J_1, so dass sie nur als ein kleiner kreisförmiger Fleck in P_5 abgebildet wird. Bleibt beim Unscharfmachen des Bildes sein Mittelpunkt auf derselben Stelle, so dürfen wir annehmen, dass die optische Achse des Mikroskops I mit der ursprünglichen Lichtlinie P_1P_5 zusammenfällt; verschiebt sich jedoch der Mittelpunkt, so müssen optische Achse und Lichtlinie einen Winkel bilden.

Man konstatiert eine Verschiebung des Bildpunktes P_5 auf dem Schirme am schärfsten, wenn man mittels der Blende J_c die Beleuchtungsapertur verkleinert. Denn dann darf man die Einstellung bedeutend ändern, ohne dass das Bild dabei allzuviel an Schärfe einbüsst.

In Fig. 2 Taf. VIII sind die Okulare mit ihren Irisblenden J_1 und J_2 und auch die Objektive A_1 und A_2 durch Linien vorgestellt worden. Die Dicke der Linsen wird dabei vernachlässigt. Bei J_1 befindet sich, wie schon bei der Beschreibung der Fig. 1 Taf. VIII mitgeteilt wurde, eine Linse L_1, die ein Bild der Blende I_c auf der ersten Hauptfläche des Objektives A_1 entwirft.

Die optische Achse P_2P_3 des Mikroskops I bildet einen Winkel α mit der ursprünglichen Lichtlinie $P_1P_2P_5$. In der Figur ist konstruiert worden, auf welche Weise der Punkt P_2 erst in P_3, sodann in P_4 und schliesslich auf dem Schirme in P_5 abgebildet wird. Die

wirkliche Lichtlinie, die stark und ausgezogen angegeben ist, folgt dabei dem Wege $P_2 B_1 B_2 B_3 P_5$.

Mit der gestrichelten Linie ist die Veränderung der Einstellung des Mikroskops I angegeben worden. Dabei wird B_1 nach b_1 verschoben, während der Lichtstrahl von b_1 weiter in der Richtung der punktierten Linie durch b_2 und b_3 nach p_5 läuft, wo er den Schirm schneidet. Die geringfügige Veränderung der Mikroskopeinstellung von B_1 nach b_1 hat also eine bedeutende Verschiebung des Bildpunktes auf dem Schirme von P_5 nach p_5 zur Folge.

Die Empfindlichkeit der Methode hängt von den angewandten Vergrösserungen ab. Während wir für eine Berechnung dieser Empfindlichkeit nach dem Anhang I verweisen, beschränken wir uns hier auf die Erwähnung einiger Resultate.

Die Vergrösserung von P_2 nach P_3 sei $\frac{1}{v}$ und diejenige von P_3 nach P_5 sei V.

Der Wert von v hängt von der Tubuslänge ab und darf beim Gebrauch eines Objektives von 4 mm Brennweite auf 45 angesetzt werden. Nehmen wir für V einen Wert von 600 an, so erhalten wir für eine Einstellungsveränderung von 0,1 mm folgende Verschiebungen des Bildpunktes auf dem Schirme:

für $\alpha = 0{,}1^0$ wird $P_5 p_5 = 4{,}75$ mm
„ $\alpha = 0{,}5^0$ „ $P_5 p_5 = 25{,}4$ „
„ $\alpha = 1^0$ „ $P_5 p_5 = 78{,}3$ „

Die optischen Achsen beider Mikroskope sollen nun in bezug aufeinander so gerichtet werden, dass bei einer Veränderung der mikrometrischen Einstellung des Mikroskops I der Bildpunkt P_5 sich nicht mehr verschiebt. Das praktisch zu erzielende Resultat bedingen die Konstruktion und die präzise Bearbeitung des Galvanometers selbst. Insbesondere soll die Richtung, in welcher jedes Mikroskop mittels seiner Mikrometereinstellung verschoben wird, genau parallel seiner optischen Achse laufen. Wir hoffen, später auf diesen Punkt zurückzukommen, glauben aber doch schon jetzt wohl erklären zu dürfen, dass es bei einem gut konstruierten Instrumente leicht ist, die Abweichung in der Richtung der optischen Achsen zu $0{,}1^0$ und weniger zu reduzieren.

Fig. 2 bildet eine Veränderung in der Einstellung des Mikroskops I ab; man erzielt jedoch dasselbe Resultat, wenn man Mikroskop I in Ruhe lässt und die Mikrometereinstellung des Mikroskops II

benutzt. Die Empfindlichkeit der auf diese Weise variierten Methode bleibt dabei gleich gross.

c_2) Eine zweite Methode, das Vorhandensein eines kleinen Winkels α zu konstatieren, besteht darin, dass man die Linse bei J_1 entfernt. Sodann entwirft man mittels der Einstellung des Mikroskops I oder II erst ein Bild von J_1, darnach von J_c auf den Schirm. Ist ein Winkel α vorhanden, so decken sich beide Bilder nicht vollständig.

Die Empfindlichkeit dieser Methode ist ungefähr ebenso gross wie diejenige der zuerst beschriebenen und kann leicht berechnet werden. Bringt man bei der Berechnung die unter unseren Umständen zulässigen Vereinfachungen an, so wird die Empfindlichkeit durch die Formel

$$L = Vf \operatorname{tg} \alpha$$

wiedergegeben. Hierin bedeutet L den gegenseitigen Abstand beider Bilder auf dem Schirme und ist also mit dem Abstande $P_5 p_5$ der Fig. 2 Taf. VIII vergleichbar. V ist die durch Mikroskop II erzielte Vergrösserung, und f die Brennweite des Objektivs A_1. Nehmen wir für V wieder 600 an, und setzen wir $f = 4$ mm, so ist

für	$\alpha = 0{,}1^0$	$L = 4{,}2$ mm
„	$\alpha = 0{,}5^0$	$L = 21$ „
„	$\alpha = 1^0$	$L = 42$ „

Die Methode c_2) ist in gewisser Hinsicht einfacher als die zuerst beschriebene c_1); sie macht es aber nötig, dass man die Linse bei J_1 entfernt. Darum kann sie nicht als Kontrolle nach der vollständigen Aufstellung der Mikroskope angewandt werden; letztere Kontrolle findet am besten nach der Methode c_1) statt.

Bei der Aufstellung der ganzen Vorrichtung verfährt man folgendermaassen. Zuerst stellt man das Galvanometer II und das System $Kr\,K\,J_c$ (Fig. 1 Taf. VIII) so auf, dass die optische Achse des letzteren mit derjenigen des Mikroskops III zusammenfällt. Man erreicht diesen Zweck am leichtesten, wenn man Methode c_2) anwendet und dabei die Irisblende J_3 benutzt. Die von J_3 und J_c auf dem Schirm entworfenen Bilder sollen einander decken.

Um diesen ersten Teil der Vorrichtung gänzlich mit der gewöhnlichen Aufstellung eines einzigen Galvanometers übereinstimmen zu lassen, braucht man nur bei J_3 eine Hilfslinse von solcher Stärke anzubringen, dass sie ein Bild von J_c auf A_3 entwirft. Behufs der

Aufstellung von zwei Galvanometern lassen wir aber diese Hilfslinse weg. Nachdem man vorher dafür gesorgt hat, dass in Galvanometer I die optischen Achsen der Mikroskope zusammenfallen, setzt man es so zwischen J_c und Mikroskop III, dass die durch das System $Kr\,K\,J_c$ austretende Lichtlinie durch den Mittelpunkt von J_1 geht, während die aus Mikroskop II austretende Lichtlinie auf den Mittelpunkt von J_3 gerichtet sein soll.

Befindet sich das Galvanometer auf der richtigen Höhe über der Tischfläche, so beansprucht das Verschieben des Instrumentes über den Tisch, so dass es die erwünschte Stelle zwischen J_c und J_3 einnimmt, weniger als 1 Minute. Indem man auf diese Weise mit Galvanometer I verfährt, ist es also möglich, schnell nacheinander die Verfügung über Galvanometer II als einzig aufgestelltes Instrument und über die beiden optisch in Serie aufgestellten Instrumente zu erlangen.

Wir bemerken hier noch, dass beim Gebrauch eines einzigen Galvanometers das genaue Zusammentreffen der Mikroskopachsen nicht eine so grosse Bedeutung für das Zustandekommen eines scharfen, kontrastreichen Saitenbildes hat wie beim Gebrauch von zwei optisch in Serie aufgestellten Instrumenten. Und auch im letzteren Fall ist das Zusammenfallen der optischen Achsen der Mikroskope III und IV von geringerem Wert als bei den Mikroskopen I und II.

Das Resultat der Methode, wobei zwei Galvanometer optisch in Serie gebraucht werden, kann man mittels der erhaltenen Kurven beurteilen. Dies darf wohl als befriedigend gelten, denn ungeachtet der Anwendung von 600- bis 1000fachen Vergrösserungen schreibt das Bild der Saite 1, das doch erst als viertes Bild auf dem Schirm entworfen wird, Kurven, die an Schärfe und Kontrast kaum hinter den Kurven der Saite 2 zurückstehen.

Wir gestatten uns hier noch einige Bemerkungen über den Gebrauch der Linsen der Firma Zeiss. Obgleich sie als Produkte von Scharfsinn und Arbeit unsere gerechte Bewunderung erwecken, entsprechen sie doch nicht den höchsten Anforderungen. Wenn wir mit Apochromat 4 mm und Projektionsokular 2 die Saite auf einer photographischen Platte, die sich auf 1,5 m Abstand befindet, abbilden, so erhalten wir visuell ein gutes Bild. Das photographische Bild ist dann aber schlecht. Um ein gutes photographisches Bild zu erhalten, muss das visuelle Bild 40 cm vor der photographischen Platte scharf eingestellt werden.

Benutzen wir Projektionsokular 4, so muss das visuelle Bild sogar 1 m vor der photographischen Platte, also 50 cm hinter dem Okular scharf eingestellt werden. Hieraus schliessen wir, dass die chromatische Aberration sogar bei den Apochromatobjektiven in Verbindung mit den Kompensationsokularen noch nicht vernachlässigt werden darf.

Es fragt sich jetzt, wie es mit der sphärischen Aberration der photographisch wirksamsten Strahlen steht, denn auf diese kommt es bei der Erzielung eines scharfen photographischen Bildes besonders an.

Wir glaubten anfangs eine Verbesserung erreichen zu können, indem wir für photographische Aufnahmen die Tubuslänge veränderten, und zwar haben wir die günstigste Tubuslänge für unseren speziellen Fall experimentell zu bestimmen versucht. Jedoch ohne einen entscheidenden Erfolg, was wahrscheinlich dem Umstande zugeschrieben werden muss, dass Strahlen von verschiedener Wellenlänge, worunter auch violette und ultraviolette, zu gleicher Zeit auf die photographische Platte einwirken. Wenn die sphärische Aberration einer Strahlensorte aufgehoben wird, so macht sich diejenige der anderen um so mehr geltend. Eine scharf zu bestimmende günstigste Tubuslänge ist unter diesen Bedingungen wohl nicht zu erzielen.

Die Firma Carl Zeiss gab uns zwei Mittel zur Abhilfe an. Erstens empfahl sie ein Chininsulfatfilter. Wir benutzten in einer Schichtdicke von 1,5 cm die folgende Lösung:

Destilliertes Wasser	300 ccm
Konzentrierte Schwefelsäure . .	4 ccm
Chininsulfat	12 g

Das Filter verbessert das photographische Bild bedeutend, verringert aber die Lichteinwirkung auf die photographische Platte um ungefähr zwei- oder dreimal.

Die günstigste Einstellung bei der Benutzung der filtrierten Strahlen ist nur wenig, aber doch in der zu erwartenden Richtung verschoben. Zum Beispiel muss bei Anwendung des Projektionsokulars 2 das visuelle Bild, das mit unfiltrierten Strahlen auf 50 cm vor der photographischen Platte scharf eingestellt werden soll, für die filtrierten Strahlen auf 40 cm Abstand vor der Platte entworfen werden.

Das zweite Mittel bestand aus der Benutzung einer Korrektionslinse. Die Firma hatte die Freundlichkeit, in Übereinstimmung mit den Daten unserer Beobachtungen eine neue Linse zu berechnen und anzufertigen. Sie wird auf das Projektionsokular 4 gesteckt und bringt die Bildweite von 500 mm für die Wellenlänge der *D*-Linie und von 1500 mm für die der *G'*-Linie für beide Farben auf die Bildweite von 1500 mm. Bei unseren Versuchen leistet die Linse gute Dienste. Indem wir sie anwenden, wird das photographische Bild, das jetzt mit dem visuellen Bilde zusammenfällt, wesentlich verbessert.

Hoffentlich wird die Firma auch eine Korrektionslinse für Projektionsokular 2 anzufertigen in der Lage sein.

II. Die Anwendung auf die Elektrokardiographie.

Bei der Anwendung der Methode des gleichzeitigen Registrierens auf die Elektrokardiographie müssen noch einige Vorkehrungen getroffen werden.

Wenn wir bei nur einer Ableitung ein E. K. G. schreiben, regeln wir die Empfindlichkeit des Galvanometers auf die übliche, schon früher[1]) beschriebene Weise. Während die Saite unter dem Einflusse der Herztätigkeit rhythmische Schwankungen zeigt, schaltet man in den Kreis, worin sich der menschliche Körper und das Galvanometer befinden, einen bestimmten Potentialunterschied ein. Hierdurch wird das Saitenbild verschoben. Man beurteilt die Grösse der Verschiebung, indem man die jedesmal zur Zeit der Herzpause wiederkehrende Lage der Saite beachtet.

Man sorge dafür, dass durch die Einschaltung des Potentialunterschiedes sich der Kreiswiderstand nicht oder nicht nennenswert verändert, und regele die Saitenspannung derart, dass jedes Millivolt des eingeschalteten Potentialunterschiedes eine Verschiebung des Saitenbildes von 1 cm herbeiführt.

Schreibt man darauf ein E. K. G., so entspricht jedes Zentimeter einer Ordinate darin auch einem Potentialunterschiede von 1 Millivolt, und zwar würde dieser Potentialunterschied tatsächlich zwischen den Ableitungsstellen des Körpers vorhanden gewesen sein, wenn diese nicht mit dem Galvanometer verbunden wären.

---

1) Vgl. Weiteres über das Elektrokardiogramm. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 122 S. 522. 1908.

Es ist vielleicht nicht ganz überflüssig, diesen Satz zu beweisen.

Es herrsche zwischen zwei Punkten R und L an der Oberfläche eines willkürlichen Körpers P (s. Fig. 1) — infolge des Vorhandenseins einer Elektrizitätsquelle im Innern des Körpers — ein Potentialunterschied von x Millivolt, und zwar sei dieser Potentialunterschied vorhanden, solange noch nirgendwo an dem Körper eine Nebenschliessung angebracht worden ist.

Wenn man R und L durch ein Galvanometer miteinander verbindet, nimmt der Potentialunterschied zwischen den beiden Punkten ab. Ist der zwischen den Punkten gemessene Körperwiderstand $= l$ und der Galvanometerwiderstand $= g$ Ohm, so fliesst durch das Instrument ein Strom von $i = \frac{x}{l+g}$ Milliamp.

Wir untersuchen sodann denselben Körper mit derselben Galvanometerverbindung, aber in einem Zustande, wobei seine Elektrizitätsquelle verschwunden ist. Schalten wir jetzt einen bekannten Potentialunterschied von e Millivolt in den Galvanometerkreis ein, so fliesst

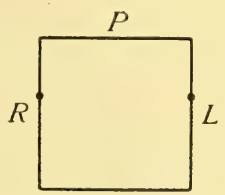


Fig. 1.

durch das Instrument ein Strom von $J = \frac{e}{l+g}$ Milliamp. Wählen wir e von solcher Grösse, dass $J = i$ wird, so wird auch $x = e$. Mit anderen Worten: wir messen mit dem Auschlag des Galvanometers den Potentialunterschied, der zwischen R und L bestehen würde, wenn keine Nebenschliessungen an dem Körper angebracht wären.

Wenn man nach der Regelung der Empfindlichkeit des ersten Galvanometers den Körper mit einem zweiten verbindet, so verkleinern sich die Ausschläge des ersteren. Das findet in um so grösserem Maasse statt, je geringer der Widerstand des zweiten Galvanometers ist. Durch eine dritte Verbindung werden die Ausschläge abermals verkleinert, und also taucht die Frage auf: Wie sollen die Empfindlichkeiten der Galvanometer reguliert werden, damit sie zu gleicher Zeit Kurven schreiben, die der erwünschten Bedingung entsprechen? Die Zentimeter der Ordinaten sollen immer die Millivolts der Potentialunterschiede angeben, welche bei einem von Nebenschliessungen freien Körper zwischen zwei Ableitungsstellen vorhanden sind.

Solange nur ein Galvanometer mit dem Körper verbunden ist, soll bei der Einschaltung von e Millivolt in den Kreis das Saitenbild e cm ausweichen. Wenn zu gleicher Zeit zwei oder drei Galvanometer mit dem Körper verbunden sind, soll bei der Einschaltung von e Millivolt in einen der Kreise der Ausschlag des zu diesem Kreise gehörigen Galvanometers grösser als e cm sein. Es sind in einem gegebenen Falle bei den gleichzeitigen Ableitungen I, II und III die gesuchten Ausschläge resp. U_1, U_2 und U_3. Diese Ausschläge kann man mit Hilfe der Gesetze der Stromverteilung berechnen aus dem jedesmal eingeschalteten Potentialunterschied e, den Körperwiderständen l_1, l_2 und l_3 und den Galvanometerwiderständen g_1, g_2 und g_3.

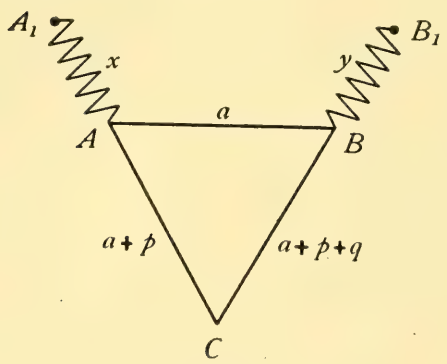


Fig. 2.

Man erreicht das Ziel auf die einfachste, zugleich auch praktisch die zweckmässigste Weise, indem man die Methode des gleichseitigen Dreiecks anwendet [1]). In diesem Schema des menschlichen Körpers sind die bei den drei Ableitungen gemessenen Körperwiderstände einander gleich. Wenn l_1, l_2 und l_3 in Wirklichkeit voneinander verschieden sind, kann man sie mittels Rheostaten einander gleichmachen. Dies findet auf folgende Weise statt: In das Schema ABC des menschlichen Körpers, s. Fig. 2, sei $l_1 = a$ der kleinste, $l_2 = a + p$ der grössere und $l_3 = a + p + q$ der grösste Widerstand. Man verbinde A mit einem Widerstande $AA_1 = x$ und B mit einem Widerstande $BB_1 = y$. Benutzt man die Punkte A_1 und B_1 anstatt der Punkte A und B als Ableitungsstellen, so hat man die Körperwiderstände auf folgende Weise korrigiert:

Zwischen den neuen Ableitungsstellen A_1 und B_1 ist der Widerstand $L_1 = a + x + y$; zwischen A_1 und C ist $L_2 = a + p + x$ und zwischen B_1 und C ist $L_3 = a + p + q + y$.

---

1) Vgl. Über die Richtung und die manifeste Grösse der Potentialschwankungen im menschlichen Herzen und über den Einfluss der Herzlage auf die Form des Elektrokardiogramms. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 150 S. 275. 1913.

Macht man die drei korrigierten Körperwiderstände einander gleich, so hat man $a + x + y = a + p + x = a + p + q + y$, woraus hervorgeht, dass $x = p + q$, $y = p$ und jeder der drei korrigierten Widerstände $L = a + 2p + q$.

Anstatt dass man die Körperwiderstände einander gleich macht, kann man bei den Einstellungen einen mittleren Widerstand $l = \frac{l_1 + l_2 + l_3}{3}$ in Rechnung bringen. In fast allen Fällen ist die Genauigkeit dieses letzteren, praktisch einfacheren Verfahrens vollkommen genügend.

Die Galvanometerwiderstände sollen jedoch tatsächlich mit Hilfe von Rheostatwiderständen einander gleich gemacht werden. Wir schreiben dann $g_1 = g_2 = g_3 = g$ und finden für den gesuchten Ausschlag jedes Seitenbildes

$$U = e\left(1 + \frac{l}{2g}\right) \text{ cm} \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (1)$$

Beiläufig sei bemerkt, dass beim Einschalten von e Millivolt in einen der Galvanometerkreise alle drei Saitenbilder einen Ausschlag aufweisen. Hat man die Empfindlichkeiten der Saiten richtig reguliert, so wird das Saitenbild, in dessen Kreis der Potentialunterschied eingeschaltet ist, U cm und ein jedes der beiden anderen Saitenbilder

$$u = U - e \text{ cm} \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (2)$$

ausschlagen.

Während wir die Beweise für die Formeln (1) und (2) im zweiten Anhange dieses Aufsatzes liefern werden, geben wir jetzt besser die Beschreibung von einigen der erhaltenen Resultate.

Bei unseren ersten Versuchen verfügten wir nur über zwei Galvanometer mit je einer Saite. Wir konnten also das E. K. G. nur bei zwei Ableitungen zugleich registrieren. An der Stelle des dritten Galvanometers setzten wir einfach einen Widerstand, so dass doch der erforderlichen Symmetrie Genüge geleistet wurde. In den Fig. 1 u. 2 Taf. IX sieht man die E. K. G. von K. V.; die erste Figur zeigt das Photogramm bei den Ableitungen I und II, die zweite bei den Ableitungen II und III. Die Körperwiderstände sind $l_1 = 910$, $l_2 = 1080$ und $l_3 = 1080$ Ohm, woraus hervorgeht, dass der mittlere Widerstand $l = 1020$ Ohm beträgt.

Ein Galvanometer hatte einen Widerstand von 10000 Ohm. Zum zweiten, das einen Widerstand von nur 4200 Ohm hatte, wurde ein Rheostatwiderstand von 5800 Ohm hinzugefügt, so dass sein totaler

Widerstand auch bis auf 10000 Ohm erhöht wurde. An die Stelle des fehlenden dritten Galvanometers setzten wir einen Rheostatwiderstand von gleichfalls 10000 Ohm.

In der Formel (1) ist also $\frac{l}{2g} = \frac{1020}{20000} = 0{,}05$ und $U = 1{,}05\,e$ cm, oder in anderen Worten ausgedrückt: die Empfindlichkeiten der Saiten sollen so reguliert werden, dass beim Einschalten von e Millivolt in den Kreis eines Galvanometers das diesem Galvanometer entsprechende Saitenbild $e \times 1{,}05$ cm ausschlägt.

In Fig. 1 Taf. IX haben wir bei A in den Kreis der Ableitung I und bei B in den Kreis der Ableitung II einen Potentialunterschied von 2 Millivolt eingeschaltet. Die Ausschläge der Saitenbilder sollten hier also $2 \times 1{,}05$ cm $= 21$ mm betragen. In Wirklichkeit beträgt der Ausschlag bei A einen Bruchteil eines Millimeters mehr, bei B einen Bruchteil eines Millimeters weniger als die erforderliche Grösse; da aber der restierende Fehler für den Zweck unserer Versuche bedeutungslos ist und man ausserdem nicht leicht eine viel grössere Genauigkeit bei der Regulierung der Empfindlichkeiten erzielen kann, begnügen wir uns mit dem erhaltenen Resultat.

Während das Saitenbild des einen Galvanometers $U = 2{,}1$ cm ausschlägt, schlägt dasjenige des anderen Galvanometers $u = U - e = 0{,}1$ cm aus. Der Wert ist klein und wegen der Schwankungen in der Lage des Saitenbildes bisweilen schwer kontrollierbar. Aber man sieht den Ausschlag doch deutlich in Fig. 1 bei B und in Fig. 2 bei A, B und C.

Um die Kurven der beiden letzgenannten Figuren mit solchen vergleichen zu können, die auf die übliche Weise mit nur einer Galvanometerverbindung aufgenommen sind, reproduzieren wir in den Fig. 3, 4 u. 5 Taf. IX die E.K.G. desselben Kranken resp. bei den Ableitungen I, II und III. In allen drei Figuren ist bei A ein Potentialunterschied von 2 Millivolt in den Galvanometerkreis geschaltet worden. Hierdurch schlägt das Saitenbild jedesmal ungefähr 20 mm aus, so dass in allen fünf erwähnten Photogrammen 1 mm einer Ordinate einem Potentialunterschiede von 10^{-4} Volt entspricht. Dieser Potentialunterschied würde zwischen den Ableitungsstellen des Körpers vorhanden gewesen sein, wenn letzterer frei von Nebenschliessungen gewesen wäre [1]).

1) Bei allen in diesem Aufsatze reproduzierten E. K. G. hat ein Skalenteil einer Abszisse den Wert von 0,04 Sekunde.

Wir besprechen jetzt die Kurven der Tafel X, die nur einer kurzen Erläuterung bedürfen, da sie auf dieselbe Weise wie die vorigen registriert worden sind. Sie stammen vom Patienten A11. Seine Körperwiderstände sind $l_1 = 650$, $l_2 = 710$ und $l_3 = 740$ Ohm, so dass der mittlere Widerstand $l = 700$ Ohm ist. Die Galvanometerwiderstände sind wieder $g = 10000$ Ohm. Für e hat man 2 Millivolt genommen, so dass $U = 20{,}7$ und $u = 0{,}7$ mm.

In Fig. 1 findet man die Ableitungen I und II, in Fig. 2 die Ableitungen I und III, in Fig. 3 die Ableitungen II und III, während die drei darauffolgenden Figuren auf die übliche Weise bei den einfachen Ableitungen aufgenommen worden sind. Die Kurve über dem E.K.G. gibt den Karotispuls wieder.

Wir können nicht umhin, beiläufig auf die durch das Auftreten von Extrasystolen bedingte Unregelmässigkeit des Pulses hinzuweisen. Die Extrasystolen zeigen sich gruppenweise und in eigentümlich wechselnden Formen, wie wir das bis jetzt noch bei keinem anderen Patienten beobachtet hatten.

Man kann die Zweckmässigkeit des gleichzeitigen Registrierens einigermaassen beurteilen, indem man die verschiedenen Kurven miteinander vergleicht. Tatsächlich überzeugt man sich schon bei oberflächlicher Betrachtung der Tafel IX, dass beim Patienten K.V. die E.K.G. aus den kombinierten Figuren 1 und 2 ungefähr dieselbe Form und dieselben Dimensionen haben wie die bei den einfachen Ableitungen aufgenommenen E.K.G. der übrigen Figuren.

Und was für die Vergleichung der E.K.G. des Patienten K.V. gilt, trifft auch für den Patienten A11. zu, siehe die Figuren der Tafel X. Wir dürfen wohl behaupten, dass die Form und die Abmessungen der E.K.G., die man nach der beschriebenen Methode bei den drei Ableitungen gleichzeitig aufnimmt, im ganzen genommen überhaupt richtig wiedergegeben werden.

Trotzdem bleibt die Frage übrig, ob unsere Methode auch die Probe einer genauen Messung bestehen kann. Hier taucht aber eine Schwierigkeit auf. Denn wir sind genötigt, in unseren Photogrammen die Kurven einer Herzperiode mit denjenigen einer anderen zu vergleichen, während doch die verschiedenen Herzperioden einander nicht vollkommen gleich sind. Um eine Vergleichung mittels genauer Messung möglich zu machen, ist es unbedingt notwendig, dass man über Formen verfügt, die sich alle auf eine selbe Herzperiode beziehen.

In Fig. 3 Taf. VIII findet man die E.K.G. der Versuchsperson Hu., die bei den drei Ableitungen gleichzeitig registriert worden sind. Die Körperwiderstände sind $l_1 = 1200$, $l_2 = 1000$ und $l_3 = 800$ Ohm, woraus hervorgeht, dass der mittlere Widerstand $l = 1000$ Ohm ist.

Die beiden oberen Kurven beziehen sich auf die Ableitungen I und II und sind mit dem doppelten Saitenbehälter des Cambridge-Modells geschrieben worden. Eine Saite hatte einen Widerstand von 4400, die andere von 4000 Ohm. Mittels Rheostaten erhöhten wir diese Widerstände bis auf je 6200 Ohm und machten sie dadurch dem Saitenwiderstande des ursprünglichen Leidener Modells gleich. Wir haben also $l = 1000$, $g = 6200$ und $\frac{l}{2g} = 0{,}08$.

Die Empfindlichkeit der drei Saiten wurde so reguliert, dass bei der Einschaltung eines Millivolts in den Kreis je einer Saite diese letztere einen Ausschlag von $U = 1{,}08$ cm zeigte. In den drei E.K.G. der Figur hat also 1 mm einer Ordinate den Wert von genau 10^{-4} Volt, und zwar würde dieser Wert zwischen den Ableitungsstellen des Körpers vorhanden gewesen sein, wenn es frei von allen Nebenschliessungen gewesen wäre.

Das Cambridge-Modell mit dem doppelten Saitengehäuse war neben dem ursprünglichen Modell aufgestellt. Die Beleuchtung der Galvanometer fand durch zwei Bogenlampen statt, während ein einziges Speichenrad die Zeitschreibung besorgte. Wie schon im ersten Teil dieses Aufsatzes mitgeteilt wurde, muss man das Speichenrad auf solche Weise hinstellen, dass eine durch ihre Mitte gezogene Gerade die optischen Achsen beider Galvanometer schneidet. Das kann man leicht und mit grosser Genauigkeit bewerkstelligen. In dem Netze von Quadratmillimetern entspricht jede Ordinate denn auch über ihre ganze Länge mit grosser Genauigkeit einem selben Zeitpunkte. Zwar laufen die Ordinaten in der Figur nicht gerade durch. Beim Übergang nach der dritten Kurve sind sie ein wenig verschoben, was dem Umstande zuzuschreiben ist, dass die beiden Galvanometer während des Registrierens nicht auf demselben Niveau standen. Aber diese Verschiebung beeinträchtigt die Genauigkeit der Zeitbestimmung keineswegs, und die Messungen werden dadurch auch nicht erschwert.

Der doppelte Saitenbehälter des Cambridge-Modells hatte zwei ziemlich dicke, auf chemischem Wege versilberte gläserne Saiten, während

im ursprünglichen Modell ein durch Kathodenzerstäubung leitend gemachter Quarzfaden von 1 μ Diameter aufgespannt war. Obgleich die Vergrösserung im ursprünglichen Modell beinahe zweimal stärker war als im Cambridge-Modell, ist sein Saitenbild feiner und schärfer. Aber auch die beiden Cambridge-Saiten sind im Photogramm genügend scharf abgebildet, um die Ausschläge bis auf ungefähr 0,1 mm genau schätzen zu können.

Die beste Methode, zu beurteilen, ob die Form und die Abmessungen der erhaltenen Kurven tatsächlich die Potentialschwankungen des menschlichen Körpers genau wiedergeben, besteht darin, dass man untersucht, ob sie der Formel Abl. III = Abl. II — Abl. I entsprechen. Dabei kann man folgendermaassen verfahren:

Erst messe man einige in einer willkürlichen Herzperiode vorhandenen Zacken. Dabei gebe man für jede positive Zacke sowohl die Höhe als die Zeit, wo der höchste Punkt erreicht wird, an. Hat man mit einer negativen Zacke zu tun, so muss man die Tiefe und die Zeit des tiefsten Punktes messen. Die Ergebnisse einer Reihe derartiger Messungen sind in untenstehender Tabelle I eingetragen. Als Herzperiode haben wir die zweite aus dem Photogramm Fig. 3 Taf. VIII gewählt, während wir als Ausgangspunkt für die Zeitmessung die in der Figur mit *o* angegebene Ordinate benutzen. Wenn man die Bewegungsgeschwindigkeit der photographischen Platte vergrössert, wird die Zeitmessung erleichtert; aber auch bei der von uns verwendeten Geschwindigkeit von 25 mm pro Sekunde ergibt sie keine Schwierigkeiten. Ein Zehntel-Millimeter, das leicht geschätzt werden kann, entspricht einer Zeit von nur 0,004 Sek.[1]).

Tabelle I.

Spitzenhöhen der Periode 2 (Fig. 3 Taf. I).

Ableitung	*P*		(*QRS*)		*T*	
	Zeit	Spitzenhöhe	Zeit	Spitzenhöhe	Zeit	Spitzenhöhe
I	4,7 mm	1,0 mm	**7,55** mm	**16,1** mm	**13,0** mm	**3,0** mm
II	**4,4** „	**1,3** „	7,45 „	12,2 „	13,1 „	2,0 „
III	4,0 „	0,9 „	7,7 „	- 8,2 „	13,0 „	- 1,0 „

1) Wenn man sich über die Leichtigkeit und die Genauigkeit, womit die Kurven ausgemessen werden können, ein Urteil zu bilden wünscht, kann man dazu die Reproduktion in der gedruckten Abhandlung nicht gut verwenden. Wir sind darum gern bereit, den Fachgenossen auf Anfrage photographische Kopien des ursprünglichen Negativs zur Verfügung zu stellen.

Es ist merkwürdig, wie gross bisweilen die Unterschiede sind, welche die Zeit aufweist, wo eine gleichnamige Zacke bei den drei Ableitungen ihren höchsten oder niedrigsten Punkt erreicht. Wir ersehen zum Beispiel aus den in der zweiten vertikalen Reihe der Tabelle erwähnten Daten, dass der höchste Punkt von P_I in die Zeit 4,7 mm, der höchste Punkt von P_{III} in die Zeit 4,0 mm fällt. Der Zeitunterschied zwischen diesen beiden höchsten Punkten beträgt also 0,7 mm oder 0,028 Sek.

Bei Ableitung III zeigt die QRS-Gruppe eine stark negative Zacke. Da es keinen Grund gibt, diese entweder als R_{III} oder als S_{III} zu betrachten, empfindet man beim Suchen nach der gleichnamigen Zacke der anderen Ableitungen eine Schwierigkeit. Wir beseitigen diese jedoch auf einfache Weise, indem wir die QRS-Gruppe als ein Ganzes nehmen und bei den drei Ableitungen den höchsten oder den niedrigsten Punkt dieser Gruppe zum Objekt der Messung machen. Der Zeitunterschied zwischen dem höchsten Punkt der QRS-Gruppe bei den Ableitungen I und II und dem tiefsten Punkt bei Ableitung III beträgt resp. nur 0,15 und 0,25 mm. Die Zeitunterschiede zwischen den höchsten und den tiefsten Punkten von T sind, so wie die Tabelle angibt, noch geringfügiger.

Tabelle II.

Gleichzeitig auftretende Potentialschwankungen.

Ableitung	P		(QRS)		T	
	Zeit = 4,4		Zeit = 7,55		Zeit = 13,0	
	gemessen	nach Korrektion	gemessen	nach Korrektion	gemessen	nach Korrektion
I	1,0 mm	—	**16,1** mm	16,15 mm	**3,0** mm	—
II	**1,3** „	—	10,2 „	10,15 „	2,0 „	—
III	0,3 „	—	- 6,0 „	- 6,0 „	- 1,0 „	—

Weiter bemerken wir, dass die höchste P-Zacke bei Ableitung II auftritt, während man die höchste Spitze der QRS-Gruppe und die höchste T-Zacke bei Ableitung I findet. Diese höchsten Werte und die Zeiten, wo sie auftreten, sind in der Tabelle mit fett gedruckten Ziffern angegeben worden. Sie bilden die Grundlage einer neuen Tabelle II, welche die gleichzeitigen Galvanometerausschläge angibt. Man findet die fett gedruckten Zeiten der ersten Tabelle in der horizontalen Reihe der zweiten Tabelle zurück. Darunter stehen die Galvanometerausschläge, die in jenen Zeiten auftreten und so gut wie vollkommen der Formel Abl. III = Abl. II — Abl. I

entsprechen. Nur in der Zeit 7,55 zeigen die Messungsergebnisse der QRS-Gruppe eine geringe Abweichung, die einer Korrektion von 0,05 mm bedarf.

Dass frühere Forscher andere Resultate erhielten, muss verschiedenen Ursachen zugeschrieben werden.

1. Man arbeitete oft mit mangelhaften Instrumenten, die mit der erwünschten Empfindlichkeit eine ungenügende Ausschlagsgeschwindigkeit verbanden, so dass man kein treues Bild der wirklich vorhandenen Potentialschwankungen registrierte. Insbesondere erörtern wir in dieser Beziehung die kleinen Modelle des Saitengalvanometers mit permanentem Magnet und die Oszillographen.

2. Man trug den Gesetzen der Stromverteilung nicht genügend Rechnung. Sobald man zwei oder mehr Galvanometer mit dem Körper verbindet, dürfen jene aber nicht vernachlässigt werden, und der hierdurch bedingte Fehler ist um so grösser, je grösser die Körperwiderstände und je kleiner die Galvanometerwiderstände sind. Nur wenn diese letzteren sehr viel grösser als die ersten sind, braucht man sich nicht um die Gesetze der Stromverteilung zu kümmern.

Der Fehler wird unter gewissen Bedingungen durch den Unterschied zwischen U und e bestimmt, und da $U = e\left(1 + \frac{l}{2g}\right)$, ersieht man, dass der Galvanometerwiderstand fünfzigmal grösser als der Körperwiderstand sein sollte, um den Fehler bis auf 1 % zu reduzieren.

Die von einigen Seiten geäusserte Behauptung, dass die Formel Abl. III = Abl. II — Abl. I nicht zuträfe, hat dazu beigetragen, den geheimnisvollen Schleier zu verstärken, der nach manchen Forschern über das Wesen des E. K. G. ausgebreitet sei. Es ist aber klar, dass wir ein praktisches Nichtzutreffen der Formel nur den Unvollkommenheiten unseres Experimentes zuschreiben müssen, da das Prinzip der Formel — die ja auf einer einfachen Subtraktion beruht — feststeht. Nicht die Formel wird durch das Experiment kontrolliert, sondern man prüft die Genauigkeit des Experimentes mittels des Resultates, das in Übereinstimmung mit der Formel sein soll.

Indem wir die Sache von diesem Standpunkte aus betrachten, dürfen wir sagen, dass die gleichzeitige Registrierung des E. K. G. bei drei Ableitungen einen neuen und nicht unwillkommenen Beweis liefert für die Genauigkeit, womit das Saitengalvanometer

imstande ist, die Potentialschwankungen des menschlichen Herzens wiederzugeben.

Es verdient besonders hervorgehoben zu werden, dass man den Zweck schon mit gewöhnlichen Galvanometern aus dem Handel erreichen kann. Fig. 3 Taf. VIII wurde teilweise mit dem ursprünglichen Modell, teilweise mit dem doppelten Saitengehäuse des Cambridge-Modells erhalten. Die Feldstärke des letzteren ist geringer als die des ersteren, während ausserdem das doppelte Saitengehäuse nur mit schwachen Objektiven verwendet werden kann. Wir nahmen dazu die Zeiss-Apochromate von 16 mm Brennweite. Trotzdem lässt die Genauigkeit der Messungsergebnisse nicht zu wünschen übrig.

Das zweite Resultat, worauf wir die Aufmerksamkeit lenken möchten, ist, dass sich jetzt die Möglichkeit eröffnet, bei allen Formen von Kurven die Richtung und die manifeste Grösse des Potentialunterschiedes im Herzen selbst zu bestimmen.

Man gibt die Richtung des Potentialunterschiedes im Herzen durch den Winkel α und die manifeste Grösse durch E an. Die Berechnung dieser Werte kann man nach verschiedenen Methoden ausführen, wobei man eine Konstruktion, eine Zahlentafel oder eine Formel benutzen kann. Mit Rücksicht auf einige neulich von anderer Seite gemachten Bemerkungen ist es vielleicht nicht überflüssig, dass wir hier noch insbesondere an die früher von uns gegebene Formel

$$\operatorname{tg} \alpha = -\frac{e_2 + e_3}{(e_2 - e_3)\sqrt{3}}$$

erinnern [1]).

Für diejenigen, die eine Zahlentafel vorziehen, drucken wir als Anhang III eine solche ab, die leichter und schneller zum Ziel führt als die frühere und den Gebrauch von Interpolationstafeln überflüssig macht [2]).

Aus den Daten der Tabelle II berechnet man für die Richtung und die manifeste Grösse der Vorhofszacke P, der Hauptzacke der QRS-Gruppe und der T-Zacke folgende Werte:

---

1) Vgl. Über die Richtung und die manifeste Grösse der Potentialschwankungen im menschlichen Herzen und über den Einfluss der Herzlage auf die Form des Elektrokardiogramms. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 150 S. 275. 1913. Man findet obengenannte Formel als Formel (7) auf S. 309 der Abhandlung.

2) Wir besitzen noch eine Anzahl von losen Tafeln und stellen diese den Anfragenden gern zur Verfügung.

$$\alpha_P = 42^0, \quad P_m = 1{,}4 \times 10^{-4} \text{ Volt}$$
$$\alpha_{QRS} = 8^0, \quad QRS_m = 16{,}3 \times 10^{-4} \text{ „}$$
$$\alpha_T = 12^0, \quad T_m = 3{,}1 \times 10^{-4} \text{ „}$$

Wenn man bei seinen Messungen genötigt ist, Kurven zu benutzen, die nacheinander registriert worden sind, so stösst man, wie oben schon bemerkt wurde, auf Schwierigkeiten. Haben die Kurven eine komplizierte Form, so ist es oft nicht leicht, die identischen Phasen der bei den verschiedenen Ableitungen registrierten Herzperioden anzuweisen.

Ausserdem ist eine Herzkontraktion nicht vollkommen der anderen gleich. Bei oberflächlicher Betrachtung scheinen die E. K. G. einer selben Reihe einander wohl so sehr ähnlich zu sein, dass man eine Periode für einen Abdruck der anderen halten könnte; aber bei der Messung treten zahlreiche kleine Unterschiede an den Tag, die einer genauen Berechnung der Richtung und der manifesten Grösse des Potentialunterschiedes im Wege stehen. All diese Schwierigkeiten verschwinden, wenn man das E. K. G. bei den drei Ableitungen gleichzeitig registriert.

Die Methode kann nicht nur der Physiologie, sondern auch der Klinik Dienste leisten. Denn die praktische Elektrokardiographie hat nicht das Ziel, die zwischen den beiden Händen oder zwischen einer Hand und einem Fusse vorhandenen Potentialunterschiede kennenzulernen, sondern eine Einsicht in die Tätigkeit des Herzens selbst zu erhalten.

Über die Resultate, welche die Methode ergibt, wenn sie in grösserem Umfange angewandt wird, hoffen wir bei einer späteren Gelegenheit Näheres zu berichten.

III. Anhänge.

1. Die Empfindlichkeit der mikrometrischen Einstellungsmethode.

Bei der Berechnung dieser Empfindlichkeit benutzen wir die schon in den vorhergehenden Seiten beschriebene Fig. 2 Taf. VIII. Wir erinnern hier nur noch an einige ihrer Haupteigenschaften.

Die Dicke der Linsen ist in der Figur vernachlässigt worden. Alle Linsen sind durch einfache Linien angedeutet, während die Irisblenden J_1 und J_2 als mit den dazugehörigen Linsen zusammenfallend gezeichnet sind.

Die Buchstaben P_1 und P_5 deuten zwei Punkte der ursprünglichen Lichtlinie an. Das Galvanometer ist so aufgestellt, dass P_2 zwischen den genannten Punkten in diese Linie fällt und auf dem Schirme in P_5 abgebildet wird.

P_2 ist der Mittelpunkt der Irisblende J_1 und wird also zentrisch im Gesichtsfelde des Mikroskops I, das heisst in P_3 abgebildet. Wir nehmen an, dass Mikroskop II zuvor schon so gegen Mikroskop I geschoben worden ist, dass P_3 auch in die Mitte des Gesichtsfeldes

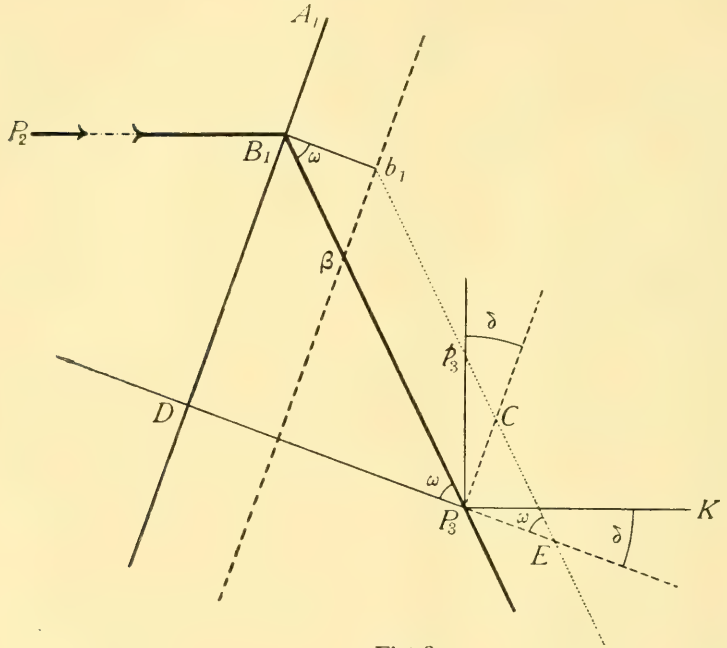


Fig. 3.

des Mikroskops II fällt. Das ist in der Figur angegeben worden, indem wir P_4 als Bild von P_3 zentrisch im Okular gezeichnet haben. Die wirkliche Lichtlinie ist die starke, ausgezogene Linie $P_2 B_1 B_2 B_3 P_5$.

Eine gestrichelte Linie zeigt die Lage, die Objektiv A_1 einnimmt, nachdem man Mikroskop I in die Richtung seiner optischen Achse verschoben hat. Dabei ist B_1 nach b_1 gerückt.

Durch die Verschiebung des Mikroskops verändert sich die Richtung des Lichtstrahls. Dieser läuft jetzt auf der punktierten Linie von b_1 durch b_2 und b_3 nach p_5.

Ein Teil der Konstruktion ist deutlichkeitshalber in nebenstehender Fig. 3 vergrössert und in einigermaassen anderen Verhältnissen wiedergegeben. Die Buchstaben haben in beiden Figuren dieselbe Bedeutung, während man auch die Linien, die in Fig. 2 Taf. VIII stark oder schwach ausgezogen, gestrichelt oder punktiert sind, in Fig. 3 als solche zurückfindet. Bei der Verschiebung des Mikroskops I in der Richtung seiner optischen Achse zum Betrage von $B_1 b_1$ erleidet der durch Mikroskop II abzubildende Punkt P_3 eine Verschiebung nach p_3.

Die Linie $b_1 \beta$ läuft parallel der Hauptfläche des Objektivs A_1, während $P_3 p_3$ parallel der Hauptfläche des Objektivs A_2 läuft.

Setzt man $B_1 b_1 = l$ und $b_1 \beta = a$, so sieht man aus der Figur, dass

$$\operatorname{tg} \omega = \frac{a}{l} \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (1)$$

Hat man $P_3 C$ parallel der Linie $b_1 \beta$ gezogen, so ist auch $P_3 C = a$, und wenn man weiter $P_3 p_3 = h$ setzt, so hat man im Dreieck $P_3 p_3 C$ nach der Sinusregel:

$$h : a = \sin P_3 C p_3 : \sin P_3 p_3 C.$$

Aus der Figur sieht man, dass $\sin P_3 C p_3 = \cos \omega$, und wenn der Winkel, den die beiden optischen Achsen der Mikroskope miteinander bilden, δ heisst, so ist: $\sin P_3 p_3 C = \cos (\omega + \delta)$. Wir haben dann: $h : a = \cos \omega : \cos (\omega + \delta)$ . . . . . (2)

Aus (1) und (2) geht hervor, dass

$$\operatorname{tg} \omega = \frac{h}{l} \times \frac{\cos (\omega + \delta)}{\cos \omega}, \text{ so dass } \sin \omega = \frac{h}{l} \times \cos (\omega + \delta) \quad (3)$$

Die Vergrösserung von P_3 nach P_5 sei V, und die Verschiebung $P_5 p_5$ des Bildes auf dem Schirme sei L, so ist

$$L = h \times V \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (4)$$

Wenn man weiter die Vergrösserung von P_2 nach P_3 . . . . $\frac{1}{v}$ nennt, so weiss man, dass nach den Gesetzen der Lichtbrechung

$$\sin \omega = v \sin \alpha \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (5)$$

Aus (3), (4) und (5) geht hervor, dass

$$\frac{L}{l} = V v \frac{\sin \alpha}{\cos (\omega + \delta)} \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (6)$$

Wenn der Schirm sich auf einer Distanz von verschiedenen Dezimetern von den Mikroskopen befindet — was wohl so gut wie immer der Fall sein wird —, darf man annehmen, dass die optische

Achse des Mikroskops II parallel der Lichtlinie $P_2 P_5$ verläuft. Dann werden die Winkel α und δ einander gleich, und dürfen wir für Formel (6) schreiben:

$$\frac{L}{l} = V v \frac{\sin \alpha}{\cos (\omega + \alpha)} \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (7)$$

Für kleine Werte von α wird auch ω klein. Ist zum Beispiel $\alpha = 0{,}1^0$, so ist $\omega = 4{,}5^0$ und $\cos (\omega + \alpha) = 0{,}997$. Unter diesen Umständen dürfen wir $\cos (\omega + \alpha) = 1$ setzen und für Formel (7) schreiben:

$$\frac{L}{l} = V v \sin \alpha \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (8)$$

2. Die Formeln (1) und (2) der S. 181.

a) Die Formel (1) S. 181.

In untenstehender Fig. 4 stellt das gleichseitige Dreieck $R\,L\,F$ die homogene Platte vor, die als Schema des menschlichen Körpers schon früher beschrieben wurde[1]).

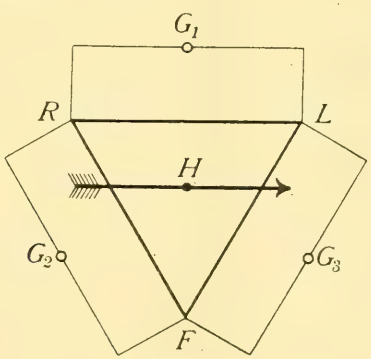


Fig. 4.

Im Herzen H gibt der in der Figur gezeichnete Pfeil die Resultierende der vorhandenen Potentialunterschiede an; er ist parallel der Seite $R\,L$.

Wir nehmen an, dass — solange noch keine Galvanometerverbindungen angebracht worden sind — zwischen den Ableitungs-

1) Vgl. Über die Richtung und die manifeste Grösse der Potentialschwankungen in menschlichen Herzen und über den Einfluss der Herzlage auf die Form des Elektrokardiogramms. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 150 S. 275. 1913.

stellen R und L ein Potentialunterschied von e Millivolt herrscht. Dieser Potentialunterschied soll, wenn drei Galvanometer G_1, G_2 und G_3 mit dem Körper verbunden sind, dem Saitenbilde des Galvanometers G_1 einen Ausschlag von e cm erteilen. Jedes Galvanometer habe den Widerstand g Ohm. Unter diesen Umständen sei der von R nach L durch den Körper fliessende Strom $= i$, der von L nach R durch G_1 fliessende Strom $= i_1$ Milliampere. Sodann haben wir nach den Gesetzen der Stromverteilung

$$i = \frac{e}{l + \frac{2g}{3}} \text{ und } i_1 = \frac{2}{3} i = \frac{2e}{3l + 2g}.$$

Hierbei ist es gleichgültig, ob die beiden Galvanometer G_2 und G_3 bei F mit dem Körper verbunden sind, wie Fig. 4 angibt, oder dass die Ableitungsstelle F und der Verbindungspunkt f der beiden Galvanometer voneinander losgelöst sind, s. Fig. 5. Denn

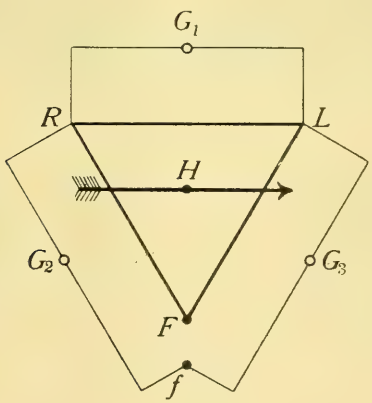


Fig. 5.

unter unseren Umständen, das heisst wenn die Resultierende der Potentialunterschiede in H parallel der Seite $R\,L$ ist, herrscht in F dasselbe Potential als in f.

Sind drei Galvanometer mit dem Körper verbunden und bringt man in dem Kreis von G_1 einen Potentialunterschied von e Millivolt an, so wird nach den Stromverteilungsgesetzen ein Strom von

$$J_1 = \frac{e}{g + \frac{l \times 2g}{l + 2g}} \text{ Milliampere}$$

durch dieses Galvanometer fliessen. Auch jetzt wieder haben die Punkte f und F der Fig. 5 das gleiche Potential, so dass es gleichgültig ist, ob sie miteinander verbunden sind oder nicht.

Man soll nun die Empfindlichkeit des Galvanometers so regeln, dass das Saitenbild einen Ausschlag von e Zentimeter zeigt, wenn ein Strom von i_1 Milliampere durch die Saite fliesst. Der gesuchte Ausschlag bei der Durchströmung von J_1 Milliampere soll also $U = e \times \frac{J_1}{i_1}$ sein.

Tragen wir für J_1 und i_1 ihre Werte ein, so finden wir die auf S. 181 als (1) erwähnte Formel

$$U = e\left(1 + \frac{l}{2g}\right) \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (1)$$

Obenstehender Beweis bezieht sich auf solche Potentialunterschiede im Herzen, deren Resultierende parallel einer der Seiten des Dreiecks ist. Er bleibt jedoch auch gültig, wenn diese Resultierende eine andere Richtung hat, da man sich ja jede willkürliche Richtung im Herzen als zusammengesetzt aus zwei den Seiten des Dreiecks parallelen Komponenten denken kann.

b) Die Formel (2) S. 181.

Unter dem Einflusse der Einschaltung eines Potentialunterschiedes von e Millivolt in den Kreis von G_1 (vgl. Fig. 4) entsteht hierin ein Strom von J_1, während durch die beiden andern Galvanometer der Strom J_2 Milliampere fliesst, und zwar haben wir nach den Stromverteilungsgesetzen

$$J_2 = J_1 \times \frac{l}{l + 2g}.$$

Da die Empfindlichkeiten der drei Galvanometer gleich und die Ausschläge der Instrumente proportional den Stromstärken sind, haben wir auch

$$u = U \times \frac{l}{l + 2g} \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (1\,a)$$

Aus den Formeln (1) und (1 a) geht hervor, dass

$$u = U - e \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (2)$$

Wir haben schon darauf hingewiesen, dass in einigen der Figuren der Tafeln IX und X die Einschaltung eines Potentialunterschiedes in einen Kreis ein sichtbares Resultat in dem anderen Kreis hervorruft. Dabei wurden nur zwei Saiten gebraucht. Der

dritte Kreis enthielt anstatt der Saite einen Rheostatwiderstand. Untenstehendes Photogramm, Fig. 6, wurde genommen, während in allen drei Kreisen eine Saite vorhanden war. Anstatt des mensch-

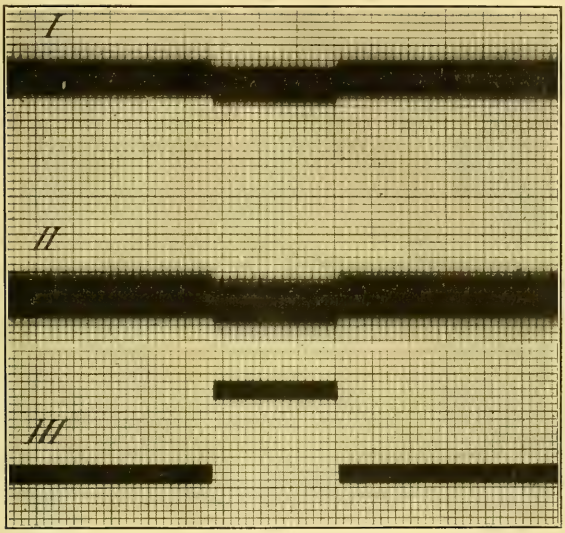


Fig. 6.

lichen Körpers dient ein Schema, Fig. 7, das aus drei Rheostatwiderständen von je 1500 Ohm besteht. Auf diese Weise erzielt man, dass jeder Ableitungswiderstand $l = 1000$ Ohm ist.

Die Galvanometerwiderstände sind einander gleichgemacht, und zwar ist $g = 6200$ Ohm. Es wird 1 Millivolt in den Kreis von G_3 eingeschaltet. Wenn die Empfindlichkeiten der drei Galvanometer richtig reguliert worden sind, soll dabei G_3 einen Ausschlag U, ein jedes der beiden anderen Galvanometer einen Ausschlag u Zentimeter zeigen, wobei

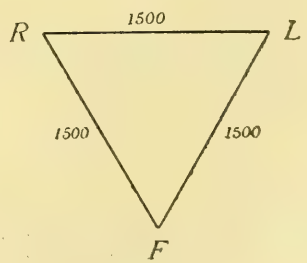


Fig. 7.

$$U = 1 + \frac{l}{2g} = 1{,}08 \text{ cm}$$

und $$u = U - 1 = 0{,}08 \text{ cm}$$

sein soll.

Wir ersehen aus der Figur, dass die Saite von G_3 ungefähr 11,0 mm anstatt 10,8 mm ausschlägt. Die Empfindlichkeit des Galvanometers war also fast 2 % zu gross. Die Ausschläge der

beiden anderen Saiten haben die erforderliche Grösse von ungefähr 0,8 mm. Ihre Bilder sind nicht genügend scharf, um die Verschiebung bis auf 0,1 mm genau messen zu können, aber das Photogramm beansprucht auch keine Kontrolle auf die Formeln. Es soll sie nur erläutern.

Tafel zur Berechnung der Richtung α und der manifesten Grösse E des Potentialunterschiedes im Herzen.

Kleinster Wert von $\pm e$	E_{10}	**Die Winkel α in Graden.** Der grösste Wert von e ist gleich $\pm$ 10 gesetzt, während die römischen Ziffern die Ableitungen angeben, wobei e den kleinsten Wert hat.											
		$e_1 = 10$		$e_1 = -10$		$e_2 = 10$		$e_2 = -10$		$e_3 = 10$		$e_3 = -10$	
		II	III	II	III	I	III	I	III	I	II	I	II
0	1,15	- 30	30	150	- 150	90	30	- 90	- 150	90	150	- 90	- 30
0,20	1,14	- 29	29	151	- 151	89	31	- 91	- 149	91	149	- 89	- 31
0,40	1,13	- 28	28	152	- 152	88	32	- 92	- 148	92	148	- 88	- 32
0,59	1,12	- 27	27	153	- 153	87	33	- 93	- 147	93	147	- 87	- 33
0,78	1,11	- 26	26	154	- 154	86	34	- 94	- 146	94	146	- 86	- 34
0,96	1,10	- 25	25	155	- 155	85	35	- 95	- 145	95	145	- 85	- 35
1,14	1,09	- 24	24	156	- 156	84	36	- 96	- 144	96	144	- 84	- 36
1,32	1,09	- 23	23	157	- 157	83	37	- 97	- 143	97	143	- 83	- 37
1,50	1,08	- 22	22	158	- 158	82	38	- 98	- 142	98	142	- 82	- 38
1,68	1,07	- 21	21	159	- 159	81	39	- 99	- 141	99	141	- 81	- 39
1,85	1,06	- 20	20	160	- 160	80	40	- 100	- 140	100	140	- 80	- 40
2,02	1,06	- 19	19	161	- 161	79	41	- 101	- 139	101	139	- 79	- 41
2,19	1,05	- 18	18	162	- 162	78	42	- 102	- 138	102	138	- 78	- 42
2,35	1,05	- 17	17	163	- 163	77	43	- 103	- 137	103	137	- 77	- 43
2,52	1,04	- 16	16	164	- 164	76	44	- 104	- 136	104	136	- 76	- 44
2,68	1,04	- 15	15	165	- 165	75	45	- 105	- 135	105	135	- 75	- 45
2,84	1,03	- 14	14	166	- 166	74	46	- 106	- 134	106	134	- 74	- 46
3,00	1,03	- 13	13	167	- 167	73	47	- 107	- 133	107	133	- 73	- 47
3,16	1,02	- 12	12	168	- 168	72	48	- 108	- 132	108	132	- 72	- 48
3,32	1,02	- 11	11	169	- 169	71	49	- 109	- 131	109	131	- 71	- 49
3,47	1,02	- 10	10	170	- 170	70	50	- 110	- 130	110	130	- 70	- 50
3,63	1,01	- 9	9	171	- 171	69	51	- 111	- 129	111	129	- 69	- 51
3,78	1,01	- 8	8	172	- 172	68	52	- 112	- 128	112	128	- 68	- 52
3,94	1,01	- 7	7	173	- 173	67	53	- 113	- 127	113	127	- 67	- 53
4,09	1,01	- 6	6	174	- 174	66	54	- 114	- 126	114	126	- 66	- 54
4,24	1,00	- 5	5	175	- 175	65	55	- 115	- 125	115	125	- 65	- 55
4,39	1,00	- 4	4	176	- 176	64	56	- 116	- 124	116	124	- 64	- 56
4,55	1,00	- 3	3	177	- 177	63	57	- 117	- 123	117	123	- 63	- 57
4,70	1,00	- 2	2	178	- 178	62	58	- 118	- 122	118	122	- 62	- 58
4,85	1,00	- 1	1	179	- 179	61	59	- 119	- 121	119	121	- 61	- 59
5,00	1,00	- 0	0	180	- 180	60	60	- 120	- 120	120	120	- 60	- 60

Fig. 1.

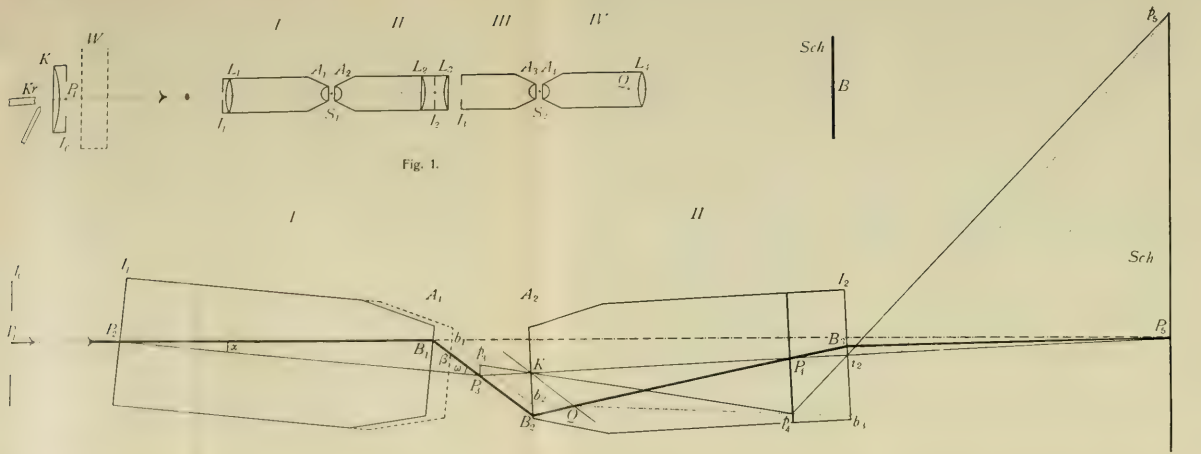


Fig. 2.

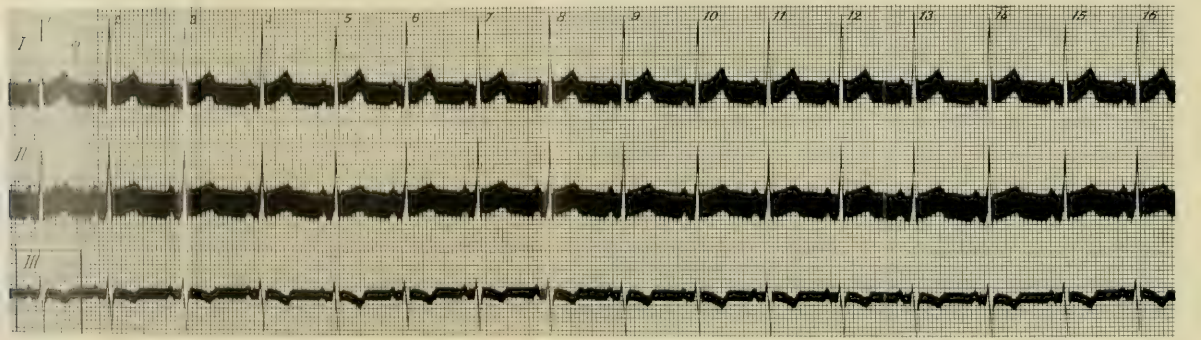


Fig. 3.

Verlag von Martin Hager, Bonn.

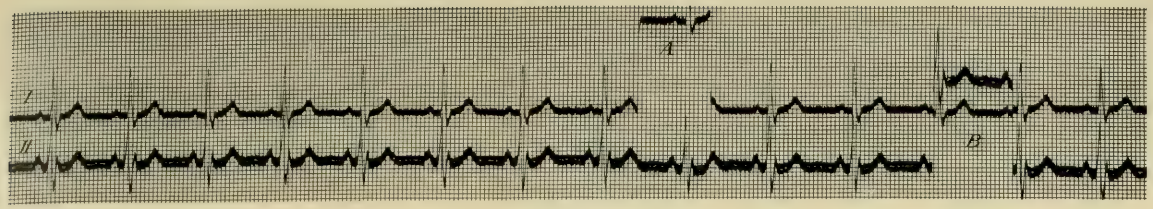


Fig. 1.

Fig. 2.

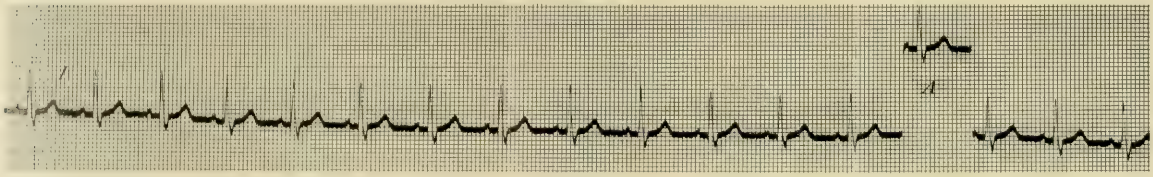


Fig. 3.

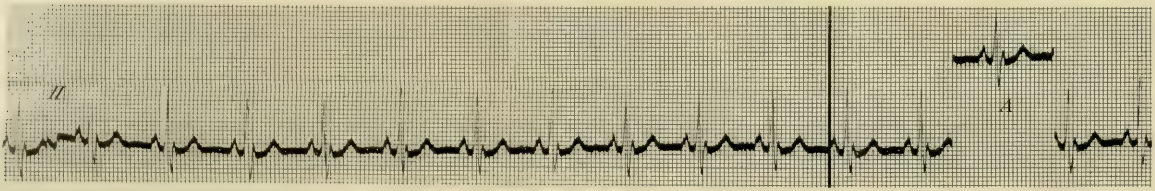


Fig. 4.

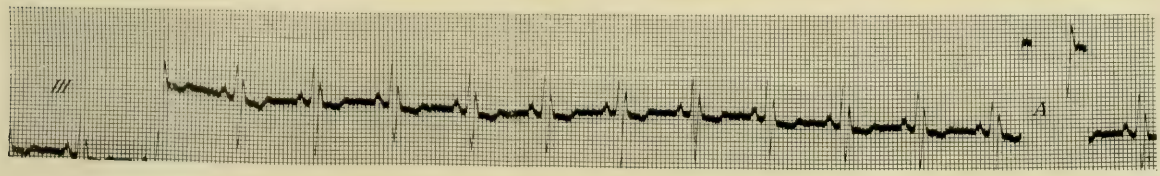


Fig. 5.

Verlag von Martin Hager, Bonn.

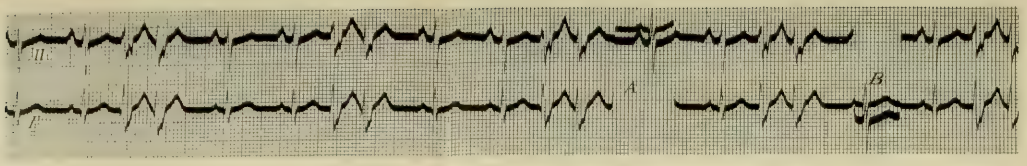


Fig. 1.

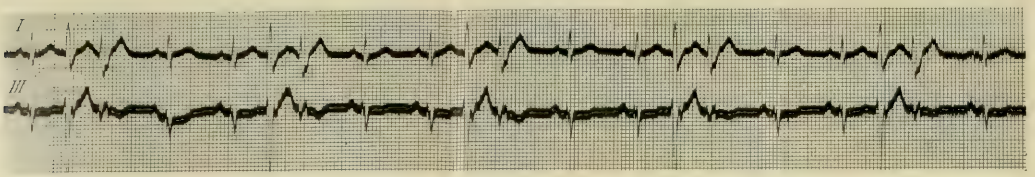


Fig. 2.

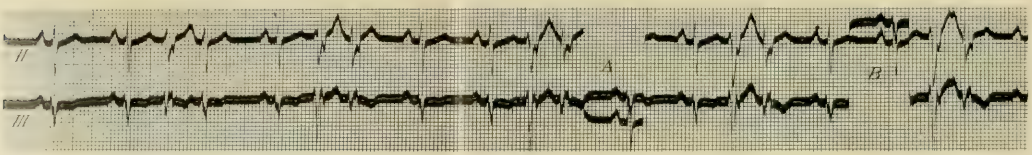


Fig. 3.

Fig. 4.

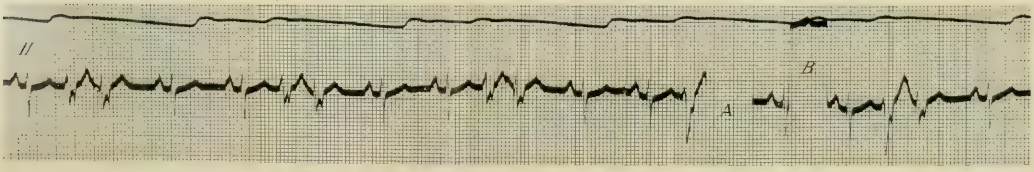


Fig. 5.

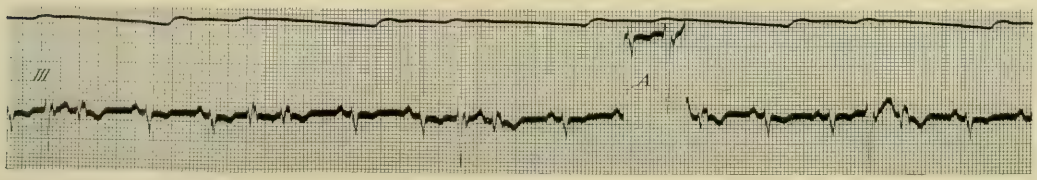


Fig. 6.

Verlag von Martin Hager, Bonn.

3. Zahlentafel mit Gebrauchsanweisung.

Man geht von den bei drei Ableitungen registrierten Potentialunterschieden aus, multipliziert den kleinsten Wert mit 10 und dividiert das Produkt durch den grössten Wert. Den gefundenen Quotienten vergleicht man mit den Zahlen der ersten vertikalen Reihe der Tafel. Die nächste dieser Zahlen gibt die horizontale Reihe an, worin man den gesuchten Winkel α findet. Die vertikale Reihe ist durch die Kombination zweier Ableitungen — derjenigen mit dem grössten und derjenigen mit dem kleinsten Potentialunterschied — angedeutet.

Man findet die manifeste Grösse E, indem man den grössten registrierten Wert mit der unter E_{10} eingetragenen Zahl multipliziert.

Die Genauigkeit der Tafel reicht aus, um mittels Interpolation die Winkel α bis auf Zehntelgrad berechnen zu können; aber es wird wohl immer genügen, dass man sich zu den unmittelbar in die Tafel eingetragenen ganzen Graden beschränkt. Der grösste auf diese Weise gemachte Fehler beträgt $0{,}5^0$. Dieser grösste Fehler entspricht einem Wert von 1,5 % des gemessenen Potentialunterschiedes und ist von derselben Grössenordnung als die Fehler, welche durch die Unvollkommenheiten der Messungen selbst doch schon unvermeidlich sind.

Ein lineares Induktorium.

Von

J. Bernstein.

(Mit 1 Textfigur.)

Bei den Reizversuchen mit frequenten Induktionsströmen der gewöhnlichen Induktionsapparate macht sich bekanntlich der Übelstand bemerklich, dass bei schneller Folge die Ströme wegen ihrer längeren Dauer durch Selbstinduktion übereinander zu fallen und bei Wechselstrom sich zu schwächen beginnen, abgesehen davon, dass Schliessungs- und Öffnungsinduktionsströme in ihrem Verlaufe ungleich sind. Wenn man die Zahl der Unterbrechungen bei gleicher Kraft des primären Stromes vermehrt, so kommt man bald zu einer Grenze, bei welcher der primäre Strom nicht mehr zur konstanten Höhe aufsteigt und die Induktionsströme sich teilweise decken. Dies alles ist bekanntlich die Folge der beträchtlichen Induktanz der primären und sekundären Spule auf sich selbst und aufeinander.

Reizt man zum Beispiel ein Nervmuskelpräparat durch sekundäre Ströme eines gebräuchlichen Schlittenapparates, dessen primärer Strom mit Hilfe des akustischen Unterbrechers eingeleitet wird, stellt bei geringer Frequenz die Spulenentfernung für schwache Kontraktion (oder für die Schwelle) fest, so findet man, dass man bei Vermehrung der Frequenz die Spulen einander immer mehr nähern muss, um dieselbe Wirkung zu erzielen. Es ist klar, dass in diesen Fällen die erregenden Ströme einen ganz verschiedenen Verlauf haben.

Um diesem Übelstand abzuhelfen, dient das von mir konstruierte lineare Induktorium. In diesem sind der primäre und sekundäre Leiter wie in einem Rheostaten (Rheochord) im Zickzack hin und her geführt, so dass die Induktanz auf sich selbst auf ein Minimum reduziert ist. Der primäre und sekundäre Draht sind isoliert dicht nebeneinanger gelegt und auf dem Grundbrett (Fig. 1), welches 1,10 m lang und 45 cm breit ist, an Messingklötzen KK.. befestigt. Der primäre Draht pp läuft isoliert und ununterbrochen von Klotz K_1 bis Klotz K_2. Der sekundäre Draht steht mit jedem Klotz K, K... (ausser mit K_1 und K_2) in leitender Verbindung und kann durch zwei Stechkontakte ss von diesen abgeleitet werden.

Die beiden Kupferdrähte haben einen Durchmesser von 0,8 mm und eine Länge von 50 m; ihr Widerstand ist gleich 1,71 Ohm. Beide Drähte sind um die Hartgummistifte gg herumgeführt. Die Meterlänge 1 des sekundären Drahtes ist in zehn Teile eingeteilt, und jedes Zehntel ist mit einem Klotz 0,1—0,9 für Stechkontakt verbunden. Darauf folgen 49 Meterlängen bis K_2. Durch die zwei Stechkontakte können also vom sekundären Draht eine beliebige Zahl Längen + Zehntel derselben abgeleitet werden. Auf diese Weise gelingt es, Induktionsströme von verschiedener Stärke aus dem Induktorium abzuleiten, indem man verschiedene Längen des sekundären Drahtes mit den Stechkontakten einstellt. Da der Wider-

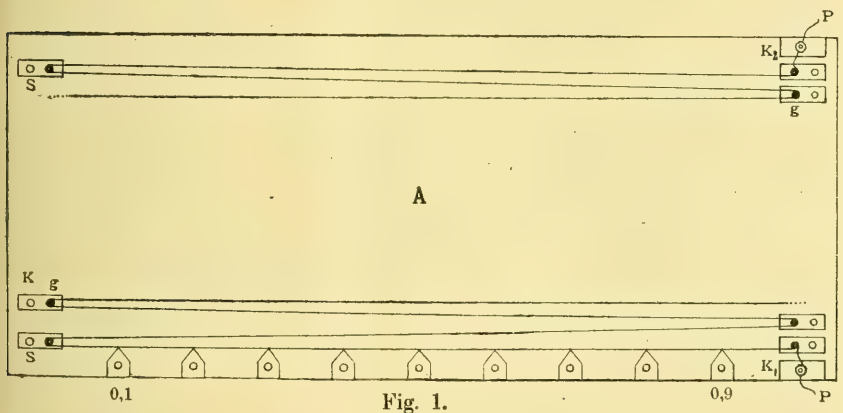


Fig. 1.

stand der Nervmuskelpräparate sehr gross gegen den des Drahtes ist, so kann dessen wechselnde Länge auf den Widerstand im Kreise keinen Einfluss haben, und das Induktionspotential wird also den Längen des sekundären Drahtes proportional sein. Durch Abstufung dieser Längen kann man bei passender primärer Stromstärke von der Reizschwelle bis zum Reizmaximum fortschreiten.

Die so erzeugten Induktionsströme kann man gegenüber allen zeitlichen Vorgängen in den lebenden Organen als momentane betrachten. Ihre Dauer ist jedenfalls eine so kurze, dass bei Unterbrechungen bis zu mehreren Tausend in der Sekunde ein Übereinanderfallen der einzelnen Ströme nicht stattfinden kann. Auch kann man annehmen, dass Schliessungs- und Öffnungsschläge einen gleichen Verlauf haben, da die Induktion im primären Draht beim Schliessen eine ausserordentlich geringe ist. Der primäre Strom wird praktisch fast momentan seine Endhöhe erreichen.

Bei der Anwendung des Apparates muss nun aber verhütet werden, dass durch die Spule des Unterbrechers eine Verzögerung im Entstehen und Verschwinden des primären Stromes entsteht. Dies geschieht erstens dadurch, dass man an dem akustischen Unterbrecher einen zweiten Kontakt anbringt, welcher, von dem des Unterbrechers isoliert, sich mit diesem gleichzeitig schliesst und öffnet und den primären Strom dem Induktorium zuleitet. Am Ende der Feder des Unterbrechers ist isoliert von derselben ein leichter Drahtbügel angebracht, dessen eine Spitze gleichzeitig mit der Spitze der Feder in das Quecksilbernäpfchen eintaucht, während die zweite Spitze sich dauernd in dem Quecksilber eines zweiten Näpfchen befindet. Der primäre Kreis des Induktoriums ist mit den beiden Näpfchen verbunden. Man ersieht hieraus, dass der primäre Kreis des Induktoriums und der Kreis des Unterbrechers beim Schluss nur die gemeinsame Strecke im Quecksilber des ersten Näpfchens haben. Der Widerstand derselben ist so klein, dass von dem Strom des Unterbrechers in dem primären Kreis des Induktoriums so gut wie nichts eintreten kann, da in diesem sich immer der Widerstand mehrerer Elemente befindet. Ebenso ist es auch umgekehrt. Man würde dies durch Anbringung eines dritten Näpfchens für die erste Spitze des Bügels vermeiden können, doch ist dies augenscheinlich nicht nötig. Noch vollkommener ist aber zweitens eine Einrichtung, welche ich bei diesen Versuchen auch benutzt habe, indem man den primären Kreis des Induktoriums nur mit der Feder und dem Quecksilbernäpfchen eines zweiten akustischen Unterbrechers verbindet die Spule desselben in den Kreis des ersten Unterbrechers einschaltet und die beiden Federn genau aufeinander abstimmt. Durch Mitschwingung geschieht dann die Unterbrechung im Induktorium genau in demselben Tempo wie im ersten Unterbrecher.

Es folgen nun einige mit dem Apparat ausgeführten Versuche. Die Hubhöhen des mässig belasteten M. gastrocn. des Frosches wurden mit einem Myographion aufgezeichnet, der N. ischiad. wurde durch die Induktionsströme kurzdauernd gereizt. Es wurden so schwache Ströme etwas oberhalb der Reizschwelle ausgesucht, dass die Höhe der Kontraktionen ein gutes Maass für die Reizwirkung ergaben. Diese Pflüger'sche Methode, die Reizwirkung zu prüfen, halte ich für besser als die meist angewendete Schwellenmethode, welche mehr Zeit erfordert und als subjektive Methode bei Schätzung der Minimalkontraktion viel unsicherer ist. Die Lage der Stechkontakte blieb dieselbe, während die Schwingungszahl der Feder

entsprechend ihrer Länge mehrere Male abwechselte. Die Reizfrequenz ist immer das Doppelte der Schwingungszahl.

Versuch 1. 1. Mai 1883.

Nr.	Hubhöhe mm	Federlänge cm	Schwingungszahl	Reizfrequenz	Bemerkungen
1	42	6	29	58	
2	40	8	20	40	Primäre Kette 6 Bunsen-Elemente.
3	40	6	—	—	
4	36	8	—	—	
5	34	6	—	—	
6	30	8	—	—	
7	28	6	—	—	
8	22	8	—	—	
9	24	6	—	—	
10	18	8	—	—	
11	19	6	—	—	
12	14	8	—	—	
13	13	6	—	—	
Mittel	28,2	—	—	58	
	26,6	—	—	40	

Versuch 2. 11. Mai 1883.

	Nr.	Hubhöhe mm	Federlänge cm	Schwingungszahl	Reizfrequenz	Bemerkungen
a)	1	8,9	6	29	58	
	2	7,5	8	20	40	Primäre Kette 6 Bunsen-Elemente.
	3	8,0	6	—	—	
	4	7,0	8	—	—	
	5	7,5	6	—	—	
						Pause.
b)	6	7,3	6	29	58	
	7	8,0	4	52	104	
	8	6,8	6	—	—	
	9	6,8	4	—	—	
	10	5,8	6	—	—	
	11	4,0	4	—	—	
a) Mittel		8,13	—	—	58	
		7,25	—	—	40	
b) Mittel		6,63	—	—	58	
		6,27	—	—	104	

Aus den Versuchen 1, 2 und 3 ist ersichtlich, dass die Reizwirkung bis zur Reizfrequenz von 184 in der Sekunde wuchs. Von da ab bis 290 in der Sekunde schien sie etwa gleich zu bleiben oder sogar etwas zu sinken. Man würde daraus schliessen können, dass bei tetanischer Reizung mit Wechselströmen momentaner

Dauer vom Nerven aus die Muskelerregung bis zu einer Reizfrequenz von gegen **200** wächst.

Versuch 3. 29. Mai 1883.

	Nr.	Hubhöhe mm	Federlänge cm	Schwingungszahl	Reizfrequenz	Bemerkungen
a)	1	30,0	3	92	184	
	2	31,2	3	92	184	Primäre Kette 6 Bunsen-Elemente.
	3	31,0	3	92	184	
	4	30,3	4	52	104	
	5	29,3	3	—	—	
	6	28,8	4	—	—	
	7	28,0	3	—	—	
						Pause.
b)	8	26,0	2,5	145	290	
	9	32,0	3	92	184	
	10	30,0	2,5	—	—	
	11	25,2	3	—	—	
	12	21,5	2,5	—	—	
	13	23,6	3	—	—	
	14	22,2	2,5	—	—	
	15	20,4	3	—	—	
	16	18,0	2,5	—	—	
	17	17,5	3	—	—	
a) Mittel		29,43	—	—	184	
		28,55	—	—	104	
b) Mittel		23,62	—	—	184	
		23,54	—	—	290	

Ich möchte hierzu bemerken, dass diese Reizfrequenz ungefähr dieselbe ist, bei welcher nach meinen früheren Versuchen die Anfangszuckung aufzutreten beginnt[1]). Ich brachte diese Erscheinung mit der Dauer der Reizwelle im Muskel gleich etwa $^1/_{250}$ Sekunde in Zusammenhang. Erst nach Ablauf dieses Vorganges befindet sich der Muskel wieder im Zustande derselben Empfindlichkeit für den Muskel wie vorher. Man kann diesen Zeitraum auch als eine refraktäre Periode bezeichnen.

Weitere Versuche über diesen Gegenstand mit noch höheren Reizfrequenzen habe ich nicht angestellt. Ich würde bei Fortsetzung dieser Versuche empfehlen, sich der oben angegebenen Methode der Reizung mit Hilfe zweier aufeinander abgestimmter akustischen Unterbrecher zu bedienen.

1) Siehe Untersuchungen über den Erregungsvorgang im Muskel- und Nervensystem S. 97 u. ff. 1871.

Beobachtungen über Hefe.

(Zumeist Brauereipresshefe aus München.)

Von

Th. Bokorny.

1. Vergleichung der Vergärung verschiedener Zuckerarten.

Dass der Rohrzucker so ungemein rasch und leicht von der Hefe vergoren wird, fällt auf; denn der Vergärung muss doch eine Spaltung in Dextrose und Lävulose vorausgehen.

Durch die Arbeiten E. Fischer's ist ja festgestellt worden, dass eine direkte Vergärung nur bei den einfachen Zuckern, den sogenannten Monosen, möglich ist.

Die höheren Kohlehydrate müssen zuerst hydrolytisch gespalten werden, bevor sie von Gärungsenzymen angegriffen werden.

Nun gärt aber die Dextrose, obwohl sie direkt vergärungsfähig ist, nicht besser als der Rohrzucker, sondern eher etwas träger.

Ähnlich ist es auch mit der Maltose, sie vergärt nicht schlechter als ihr Spaltungsprodukt Dextrose.

Zwar geschieht die Spaltung des Rohrzuckers durch die Hefeninvertase so rasch, dass schon nach 1 Minute reduzierender Zucker mit Fehling's Lösung nachgewiesen werden kann.

Doch ist diese Arbeit immerhin erst von der Hefezelle resp. ihrem Ferment zu leisten, ehe die Gärung zustande kommen kann.

Es sollte also eine kleine Differenz zugunsten der einfacheren Zuckerart zu bemerken sein.

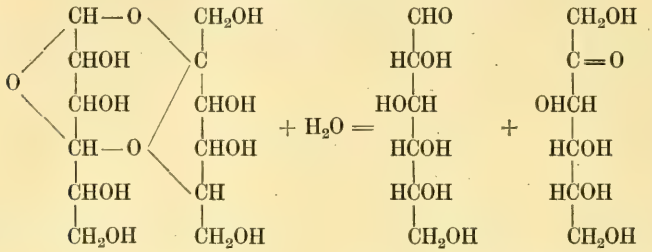
In Wirklichkeit ist eher das Umgekehrte der Fall.

Wie erklärt sich das?

Wenn wir an das bekannte Verhalten chemischer Stoffe im Entstehungszustande (status nascens) denken, wobei dieselben immer reaktionsfähiger sind als im fertigen Zustande, so ergibt sich vielleicht eine teilweise Erklärung jener eigentümlichen Erscheinung.

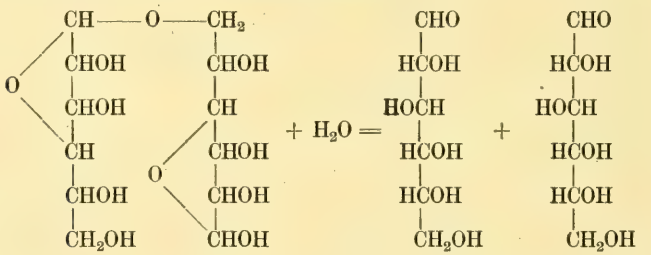
Indem das Rohrzuckermolekül in Dextrose und Lävulose, das Maltosemolekül in 2 Moleküle Dextrose zerfällt, befinden sich die

neuentstehenden Moleküle einen Augenblick in reaktionsfähigerem gelockerten Zustande, in welchem sie nun von der Zymase erfasst und leichter in Kohlensäure und Alkohol zerspalten werden als sonst.



1 Mol. Rohrzucker — 1. Mol. d-Glukose 1 Mol. d-Fruktose

Eine momentane Lockerung des Gefüges muss bei der Spaltung eintreten; das ist die natürliche Folge der Losreissung und der anderweitigen Bindung einzelner Atome.



1 Mol. Maltose — 1 Mol. d-Glukose 1 Mol. d-Glukose

Auch hier wird eine vorübergehende Lockerung des Molekulargefüges bei der Hydrolyse eintreten.

Folgende Beobachtungen des Verfassers mögen diese Anschauung noch weiter stützen.

Versuch 1.

Presshefe wurde 18 Stunden lang in einen grossen Überschuss von 0,1 %iger Formaldehydlösung gebracht, dann wurde ein Teil der inzwischen abgesetzten Hefe — nach Entfernung des Formaldehydes — in 5 %ige Maltoselösung, ein anderer in 5 %ige Dextroselösung gebracht.

In der Maltoselösung trat nicht unerhebliche Gärung ein, in der Dextroselösung kaum eine Spur davon.

Das Gärungsenzym Zymase wird durch den Formaldehyd binnen 18 Stunden so geschwächt, dass es fertige Dextrose kaum mehr zu vergären vermag — wohl aber die durch Malzzuckerspaltung entstehenden neuen Dextrosemoleküle. Selbstverständlich ist Grund-

bedingung, dass das malzzuckerspaltende Enzym, die Maltase, durch 0,1 %igen Formaldehyd binnen jener Frist nicht unwirksam wird, was auch durch besondere Versuche bestätigt wurde.

Versuch 2.

Eine Portion Presshefe wurde dann in 0,1 %ige Karbolsäure gebracht und darin 8 Stunden belassen.

Hierauf wurde die von der Karbolsäure befreite Hefe zur Hälfte in 5 %ige Maltoselösung, zur Hälfte in 5 %ige Dextroselösung verbracht.

In beiden Fällen trat Gärung ein, aber in der Maltoselösung wesentlich stärker als in der Dextroselösung.

Also wiederum dieselbe Erscheinung!

Die durch Karbolsäure geschwächte Zymase spaltet fertige Dextrose schlechter als die eben unter der Einwirkung von Maltase auf Maltose neuentstehende Dextrose.

Ähnliches zeigte sich auch bei Rohrzucker.

Versuch 3.

Wenn man Presshefe auf 10 Stunden in 0,1 %ige Sublimatlösung, dann nach Entfernung des Giftes zum Teil in 5 %ige Rohrzuckerlösung, zum Teil in 5 %ige Dextroselösung verbringt, so bemerkt man in letzterer gar keine, in ersterer eine schwache Gärung.

Die Zymase wird durch jene Sublimatlösung fast getötet.

Nur so viel Fermentierungskraft bleibt übrig, dass eben entstehende Dextrosemoleküle zum kleinen Teil noch vergoren werden.

Auch gegen Chloroformhefe verhält sich der Rohrzucker anders als die Dextrose.

Versuch 4.

10 Stunden lang in Chloroformwasser gelegene und dann herausgenommene Presshefe versetzt 5 %ige Rohrzuckerlösung in sehr starke Gärung, 5 %ige Dextroselösung viel schwächer.

In der Ernährungsphysiologie der grünen Pflanzen sind ähnliche Dinge bekannt geworden.

Verfasser konnte bei seinen Versuchen über organische Ernährung grüner Pflanzen oft beobachten, dass Rohrzucker eine bessere Wirkung hinsichtlich des Stärkeansatzes und der sonstigen Ernährung hervorruft als Dextrose.

Vergleichende Untersuchungen über die Vergärungsgeschwindigkeit der Hexosen sind von E. F. Armstrong und A. Slator (Proc. Roy. Soc. vol. 76) angestellt worden.

Armstrong fand, dass alle Hefen, welche Glukose vergären, auch Fruktose und Mannose vergären.

Die Geschwindigkeit der Glukose- und Fruktosegärung ist annähernd gleich gross, auch unter ungünstigen Gärungsbedingungen.

In einem Gemisch von Glukose und Fruktose (besonders in Invertzucker) wird allerdings die Glukose schneller vergoren, was vielleicht auf der grösseren Permeabilität dieser Zuckerart beruht (Euler, Chemie der Hefe S. 195).

Mannose wird von vielen Hefen unter normalen Verhältnissen mit der gleichen Geschwindigkeit gespalten wie die beiden erstgenannten Hexosen, oft sogar etwas schneller als Glukose.

Wird die Gärkraft aber abgeschwächt, zum Beispiel durch Erhitzen, so wird Mannose bedeutend langsamer angegriffen (im Verhältnis 35, ja sogar 12:100).

Eine Erklärung dieser Erscheinung wurde meines Wissens nicht gegeben.

Euler und Lundeqvist (H. 72 S. 97. 1911) haben in der Beschleunigung der Glukose gegenüber der gleichbleibenden Mannosegärung durch Zusatz von Phosphaten einen Hinweis darauf erblickt, dass die bei der Vergärung der Mannose eintretenden Zwischenreaktionen teilweise andere sind als diejenigen, welche bei der Glukose statthaben. —

2. Emulsin in der Hefe.

Im Anschluss an die Gärwirkung der Hefe seien nachfolgende Versuche erwähnt, welche über weitere fermentative Fähigkeiten der Hefe Aufschluss geben sollen:

Amygdalin 3 g + 10 g Presshefe; breiige Masse, in bedecktem Becherglas.

Nach 24stündigem Stehen im warmen Zimmer war Gärung eingetreten. Aber kein Blausäuregeruch war bemerkbar. Die Masse war zerflossen. Nach weiteren 24 Stunden trat deutlicher Bittermandelölgeruch und auch etwas Blausäuregeruch hervor; die letztere liess sich auch an einer herausgenommenen Probe mit Kalilauge, Eisenoxyduloxydlösung und Salzsäure an der Blaufärbung erkennen. Der ursprüngliche Gedanke, es könnte im Amygdalin etwas

Zucker gewesen sein, wich nun der Erkenntnis, dass faktisch eine Amygdalinspaltung in Zucker, Blausäure und Bittermandelöl, eingetreten war. Dieselbe nahm im Laufe der Tage bis zur Unerträglichkeit zu. Nach 3 Wochen knetbare Masse, welche starke Braunrotfärbung mit Jod, binnen wenigen Minuten Dunklung mit OsO_4 ergab.

Salizin 3 g + 10 g Presshefe; dickbreiige Masse, im bedeckten Becherglas.

Nach 24stündigem Stehen im warmen Zimmer keine sichtbare Veränderung. Erst nach 3 Tagen zerfloss die Masse und wies etwas Gärung auf, ein Zeichen, dass die Salizinspaltung nun begonnen hatte. Dieselbe schien mir aber nicht weit vorzuschreiten; die Gasbildung hörte bald auf. Ob die anfängliche Gasbildung auf Salizinspaltung (in Saligenin und Zucker) zurückzuführen ist, bleibe dahingestellt.

Nach 3 Wochen war die Masse hart geworden. Der Versuch wurde nun unterbrochen, die Masse mikrochemisch geprüft; es ergab sich mit Jodjodkalium starke Glykogenreaktion, mit Überosmiumsäure binnen 1/4 Stunde keine erhebliche Dunkelfärbung.

Coniferin 3 g + 10 g Presshefe; dickbreiige Masse, in bedecktem Becherglas.

Nach 24stündigem Stehen im warmen Zimmer war keine sichtbare Veränderung eingetreten. Etwas Vanillegeruch war bemerkbar, den aber schon das ursprüngliche Präparat Coniferin nahezu ebenso stark aufwies. Da die Masse bei 3wöchentlichem Stehen trotz Bedeckung des Becherglases zu einer harten Masse austrocknete, wurde nun der Versuch beendet. Es zeigte sich keine merkliche Einwirkung auf das Coniferin; letzteres war offenbar nicht zersetzt worden. Die Hefe selbst wies mit Jodjodkaliumlösung, mikroskopisch geprüft, einen reichlichen Glykogengehalt auf; die Hefezellen waren intensiv rotbraun. Hingegen zeigte sich mit OsO_4 binnen 1/4 Stunde keine Schwarzfärbung.

Arbutin 3 g + 10 g Presshefe; dickbreiige Masse.

Nach 24stündigem Stehen im warmen Zimmer zeigte sich keine ersichtliche Veränderung.

Nach 3 Wochen Masse breiig und knetbar geworden, von käsigem Geruch, es waren offenbar Bakterien gewachsen. Mit Jodjodkaliumlösung zeigten die Hefezellen intensive Braunrotfärbung, mit Überosmiumsäure binnen wenigen Minuten Dunklung.

Aus dem ersten (mit Amygdalin) angestellten Versuch geht wohl zweifellos hervor, dass in meiner Brauereipresshefe (Münchener) Emulsin vorhanden war; meines Wissens ist dies die erste Angabe hierüber.

Ich finde nur noch eine Notiz hierüber vor, die aber jedenfalls aus Untersuchungen an anderer Hefe stammt.

Henry und Auld (On the probable exist of emulsin in yeast. Proc. royal. soc. ser. vol. 76 p. 568. 1905) berichten von einer Zerlegung des Amygdalins durch Hefe und Presssäfte sowie Azetondauerhefe, wobei ganz typisch Blausäure, Benzaldehyd sowie Alkohol und Kohlensäure entstehen.

Tötet man die Zymase durch 58°, so bleibt der Traubenzucker intakt.

Es scheint sich hier tatsächlich im Prinzip um dieselbe Erscheinung, die ich oben bei Münchener Bierhefe beschrieben habe, zu handeln. Tatsächlich ist mit letzterer eine kräftige Amygdalinspaltung zu beobachten, die, solange die Zymase intakt bleibt, von einer ebenso kräftigen Gärung begleitet ist.

Das Amygdalin zerfällt durch das Emulsin der bitteren Mandeln nach der Gleichung:

$$C_{20}H_{27}NO_{11} + H_2O = C_7H_6O + 2\,C_6H_{12}H_6 + CNH$$

Amygdalin Wasser Bittermandelöl Dextrose Blausäure.

Alle drei Stoffe sind auch bei der Spaltung durch Hefe wahrzunehmen.

In welchem Verhältnis sie entstehen, wurde nicht festgestellt. Vermutlich in demselben.

Was es für die Bierhefe für einen Vorteil bietet, Amygdalin spalten zu können, ist zunächst nicht einzusehen.

Vorläufig bleibt nur das Faktum dieser Fähigkeit bestehen.

Dieselbe ist auch sonst bei Pilzen nicht unbekannt.

Emulsinbildung ist bei Aspergillus niger, A. Oryzae, A. fumigatus, A. Wentii, Penicillium luteum, P. rubrum, P. italicum, P. glaucum und bei Allescheria Gayoni angegeben worden.

Aus Aspergillus niger gewann es Bourquclot (C. r. vol. 65. 1893) und studierte sein Verhalten gegen mehrere Glukoside.

Ausser dem Amygdalin werden nach Bourquclot's Angaben durch das Aspergillusemulsin noch gespalten das Salicin, Coniferin, Helicin, Populin, Arbutin, Aesculin; richtig gesagt durch den Auszug aus der Pilzdecke.

Digitalin, Solanin, Hesperidin, Convallamarin, Jalapin usw. wurden nicht gespalten.

Der mit Alkohol aus dem im Vakuum konzentrierten Auszug gefällte Niederschlag hatte die gleiche Wirkung. In demselben sind aber vermutlich andere Enzyme auch noch enthalten.

Wie aus obiger Mitteilung des Verfassers hervorgeht, wird auch das Salicin etwas von Hefe angegriffen; man merkt etwas von Gärung.

Die bekannte Ferment- oder auch die Säurespaltung des Salicins ergibt:

$$\underset{\text{Salicin}}{C_{13}H_{18}O_7} + H_2O = \underset{\text{Saligenin}}{C_6H_4\begin{matrix}OH\\CH_2\cdot OH\end{matrix}} + \underset{\text{Dextrose.}}{C_6H_{12}O_6}$$

Die beginnende Gärung weist also auf eine Spaltung hin. Doch ist nicht ausgeschlossen, dass das Salicin von Haus aus nicht ganz frei von Zucker war.

Durch das baldige Aufhören der Gärung wurde ich von dem Gedanken an eine Salicinspaltung abgebracht.

Jedenfalls war meine Hefe durchaus nicht so vielseitig wie der Saft des Aspergillus.

Arbutin $C_{12}H_{16}O_7$, das Glykosid in den Blättern der Bärentraube (Arbutus uva ursi), welches durch Spaltung in Traubenzucker und Hydrochinon zerfällt, wird durch Hefe ebenfalls nicht angegriffen.

Endlich blieb auch das Coniferin, das Glykosid im Cambialsaft der Coniferen, welches bei der Spaltung in Glykose und

$$C_6H_3\begin{pmatrix}O\cdot CH_3\\OH\end{pmatrix}\cdot C_3H_4\cdot OH \text{ (Coniferylalkohol)}$$

gespalten wird, durch die Hefe unangegriffen.

Von dem Coniferin wird sonst angegeben, dass es durch Emulsin gespalten wird.

Da dies hier nicht geschieht, ist damit ein Unterschied des Hefeemulsins gegenüber dem gewöhnlichen Emulsin gegeben.

Nach Gérard erzeugt auch Penicillium glaucum ein durch Auslaugen des Pilzes darstellbares, emulsinartig wirkendes amygdalin- und salicinspaltendes Enzym.

Aspergillus glaucus verhält sich ähnlich.

Alle drei Schimmelpilze, als lebende Decke angewandt, wurden von Puriewitsch (C. r. 1879) einer Untersuchung unterzogen.

Auf Helicinlösung[1]) starb die Decke ab unter dem Einfluss des entstehenden Salicylaldehydes.

Dasselbe ist wohl auch anzunehmen bei der Spaltung von Amygdalin durch Hefe, da die Blausäure sowohl wie auch das Bittermandelöl giftig auf Hefe wirken.

Allerdings ist die Blausäure für niedere Organismen ein verhältnismässig geringes Gift.

Paramäzien werden durch 1 %ige Blausäure zwar augenblicklich getötet, durch 0,1 % aber binnen 5 Minuten nicht merklich verändert.

Sogar binnen 4 Tagen werden nicht alle getötet.

Auch andere niedere Tiere, wie Würmer, werden durch relativ konzentrierte Blausäure wenig angegriffen.

Letztere sollen nach Schröter sogar durch 3 %ige Cyankalilösung erst nach 1 Stunde zugrunde gehen.

Algen werden ebenfalls durch 0,1 %ige Blausäure nicht getötet, während 1 % ausreicht.

Ich vermute, dass auch bei Hefe 1 %ige Blausäure tötlich wirkt.

Eine solche Konzentration kann aber relativ bald erreicht werden, wenn man Amygdalin in der grossen Menge auf Hefe zusammenbringt, wie ich es getan habe (3 g Amygdalin wurden mit 10 g Presshefe ohne Wasserzusatz zusammengerieben).

Wenn auch 3 g Amygdalin nur ungefähr 0,2 g Blausäure bei der Spaltung liefern, so wird damit doch, weil kein Wasser zugesetzt wurde, die Konzentration 0,2 : 6,6 (letzteres die Wassermenge der 10 g Presshefe), das sind ca. 3 %, erreicht.

Freilich ist kaum anzunehmen, dass die Spaltung vollständig bis zu Ende durchgeführt wird.

Immerhin ist eine Spaltung bis zu einem beträchtlichen Prozentsatze nicht unwahrscheinlich, und wies der intensive Blausäuregeruch nach einigen Tagen faktisch auf eine erhebliche Konzentration hin.

Was das Bittermandelöl betrifft, so ist dasselbe nach Kitasato und Weyl ein starkes Gift für anaerobe Spaltpilze.

Dasselbe wirkt sicherlich auch giftig auf die Hefe ein, zumal in dieser Konzentration.

Wir dürfen also wohl sicher annehmen, dass die Hefe bei der Amygdalinspaltung getötet wird.

---

1) Oxydiertes Salicin.

Ob das Amygdalin in die Hefezelle eindringt oder ob vielleicht das Hefeemulsin herausdringt, lässt sich nach den bisherigen Versuchen nicht feststellen.

Selbstverständlich findet zunächst bei obiger Art der Versuchsanstellung mit Amygdalin, wobei die 3 g Amygdalin nur ca. 6,6 g Presshefewasser zur Lösung vorfanden, eine Plasmolyse in der Hefe statt.

Die dabei aus der Hefezelle exmittierten Säfte könnten ja Emulsin mitgeführt haben.

Indes ist es bei Enzymen mit ihrem wahrscheinlich grossen Molekül immer fraglich, ob sie durch die verschiedenen Membranen der Hefezelle durchkommen.

Bekannt ist ja zum Beispiel, dass weder die Zymase noch das tryptische Enzym der Hefe aus der lebenden Hefezelle herauskönnen.

Aus der durch Austrocknen getöteten Hefezelle freilich können protrolytische Enzyme in die Umgebung entweichen, denn man kann ja mit getrockneter Hefe proteolytische Wirkungen auf Mehle und dergleichen ausüben (unter Zusatz von angesäuertem Wasser).

Was die oben erwähnte Schimmeldecke anlangt, so konnte die Amygdalinspaltung nur durch Auszüge oder nach dem Ätherisieren erhalten werden.

Der lebende Pilz vermochte weder Benzaldehyd noch Blausäure zu bilden.

Puriewitsch vermutete, dass durch ein invertinähnliches Ferment eine Zersetzung in Zucker und Amygdalinsäure stattfinde. Der Zucker sollte die Spaltung hindern.

Faktisch fand Puriewitsch, dass durch grössere Zuckermengen die Glykosidspaltung ebenso verhindert werde wie die Diastasewirkung auf Stärke.

Da aber jene angenommene Spaltung durch ein invertinähnliches Enzym nicht bestätigt werden konnte, so liegt wohl eine andere Annahme näher.

Wahrscheinlich dringt in die lebende Pilzdecke das Amygdalin nicht ein, das Emulsin nicht aus derselben heraus, so dass beide Stoffe nicht zusammentreffen.

Nach Laborde (Lafar, Tech. Mykologie. Bd. 4. S. 251) findet übrigens durch Allescheria Gayoni (Eurfotiopsis Gayoni) die Glykosidspaltung (Amygdalin, Salicin, Coniferin) auch bei lebendem Versuchsmaterial unter Auftreten von Zucker statt.

Das stimmt mit meinem Hefeversuch überein.

Von den Resultaten Puriewitsch's weichen übrigens die von Brunstein (Beih. z. bot. Zentralbl. 1901) erhaltenen ab.

Asp. niger, -Oryzae, -Wentii, -glaucus und Penicillium glaucum wurden gegen Helicin, Salicin, Arbutin, Amygdalin, Coniferin, Myrosin, Saponin, Glycyrhicin geprüft.

Mit Ausnahme des zweifelhaften Myrosins wurden alle durch die Schimmeldecke gespalten.

Aspergillus glaucus und Asp. Wentii spalteten Helicin ohne Auftreten von Salicylaldehyd, es entstand vielmehr Salicylsäure.

Asp. niger, Asp. Oryzae und Pen. glaucum bildeten Salicylaldehyd, der von Asp. Oryzae zu Salicylsäure oxydiert wird.

Mehrfach wird diese von den Pilzen (Asp. Wentii insbesondere) weiter verbraucht.

Das aus Arbutin gebildete Hydrochinon wirkte aber giftig.

Amygdalin wurde bei den Brunstein'schen Versuchen in Zucker und Cyanhydrin, das sekundär unter Abspaltung von Ammoniak zu Mandelsäure oxydiert wird, gespalten.

Demnach handelt es sich hier um eine andersartige Fermentwirklung wie bei der Hefe.

Die Tatsache der Amygdalin- und Helicinspaltung durch den lebenden Pilz, wie besonders durch Deckenextrakt, ist auch von Schäfer 1901 für eine grössere Anzahl von Pilzen festgestellt worden.

Ausser Asp. niger, Asp. Wentii, Asp. glaucus, Asp. Oryzae und Pen. glaucum wirkten Asp. fumigatus, Pen. luteum, Pen. rubrum sowie Pen. italicum in derselben Weise, auch hier wurde myronsaures Kali nicht angegriffen.

Das Myrosin wurde von dem Verfasser dieses Aufsatzes auch niemals bei Pilzen oder anderen Kryptogamen bis jetzt aufgefunden (kürzlich aber doch in der Bierhefe).

Hingegen kommt dasselbe bei zahlreichen Samenpflanzen, auch bei anderen als Cruciferen vor.

Mit der Auffindung des Emulsins in der Münchener Brauereipresshefe ist die grosse Zahl der in Hefe vorkommenden Enzyme wieder um eins vermehrt worden.

Nach Euler, Chemie der Hefe S. 96, sind bis jetzt folgende Enzyme in der Hefe nachgewiesen:

Glykogenase.	von Glykogen zu Glukose führend	nach A. Koch u. Hosaeus.
Dextrinase .	von Dextrin zu Maltose führend	nach Lindner.
Maltase. . .	von Maltose zu Glukose führend	nach E. Fischer (spaltet überhaupt die Glukoside).
Invertase . .	von Rohrzucker zu Dextrose und Lävulose führend	nur in S. apicul. nicht.
Laktase. . .	von Milchzucker zu Dextrose und Galaktose führend	in Hefen selten.
Zymase . . .	von Zucker zu Alkohol + CO_2 führend	nach E. Buchner.
Phosphatese.	von Zucker und Phosphorsäure zu Phosphorsäureester führend	nach Euler.
Phosphatase.	von Phosphorsäure und Ester zu Phosphorsäure u. Zucker führend	nach Harden und Joung.
Karboxylase.	von Brenztraubensäure zu CO_2 und Azetaldehyd führend	nach Neuberg u. Karczag.
Aldehydase .	von 2 R · CHO zu R · CH_2OH + R · COOH führend (Cannizaro-Reaktion)	nach J. Parnas, sowie Batelli und Stern.
Endotryptase	von Eiweiss zu Aminosäuren führend	nach Hahn und Geret.
Peptase. . .	von Eiweiss zu Pepton führend	nach Abderhalden u. Cohn.
Lipasen. . .	an Verbrauch und Speicherung von Fett in Hefe beteiligt	nach Laxa.
Amidase . .	führt zu Abspaltung von Ammoniak aus Aminosäuren	nach Effront.
Reduktase .	entfärbt Methylenblaulösung[1])	nach Hahn.
Katalase . .	führt von H_2O_2 zu H_2O + O	nach O. Loew.

Was die Aufgabe der einzelnen Enzyme in der Hefe anlangt, so ist dieselbe bei manchen klar.

So dient die Zymase zweifellos dem Hefeschutz und zugleich dem Energiegewinn.

Ersterer wird durch den giftigen Alkohol erreicht.

Letzterer ist ein Ersatz für die bei Sauerstoffausschluss mangelnde Atmung.

Die vor der Zymase genannten fünf „asen“ führen zur Bildung gärfähiger Zucker.

Übrigens gilt die Zymase nicht mehr als einheitliches Ferment.

Wenn auch die Unterscheidung in „Laktazidase“ und „Zymase in engerem Sinn“ fallen gelassen worden ist und die fraktionierte Fällung der Zymase bisher noch zu keinem Resultat geführt hat, so wird doch eine hypothetische Einteilung der Zymase in mehrere Enzyme immer noch gefordert (auf Grund des Gärungsverlaufes).

„Die erste Reaktion, welche in einer gärenden Zuckerlösung eintritt, besteht in einer Umwandlung der Hexose, wobei sich aus Glukose, Fruktose und Mannose das gleiche Umwandlungsprodukt bildet.

1) Azetaldehyd zu Alkohol?

Der Umstand, dass das Verhältnis der Geschwindigkeiten, mit welchen die verschiedenen Hexosen vergoren werden, von der Vorbehandlung, Zusammensetzung des Mediums usw. abhängt, führt zur Annahme besonderer Enzyme, welche die Umwandlung bewirken; man hat sie nach der gebräuchlichen Nomenklatur als Glukase, Fruktase, Mannase und Galaktase zu bezeichnen." (Euler a. a. O. S. 122.)

Die protrolytischen Enzyme der Hefe machen Eiweissstoffe für die Hefeernährung geeignet.

Die Katalase hat nach O. Loew die Bedeutung, dass sie einen Überschuss der für die Organismen giftigen Peroxyde zerstört.

Das Hefeemulsin kann wohl der Hefe gelegentlich einen Dienst tun.

Denn das Amygdalin findet sich nicht bloss in den bitteren Mandeln, sondern auch in verschiedenen Pflanzen vor; namentlich in den Fruchtkernen der Pomaceen, und Amygdaleen und in Kirschlorbeerblättern.

Der Fall, dass die Hefe den in Form von Amygdalin vorhandenen Zucker sich nutzbar macht durch ihren Emulsingehalt, mag in der freien Natur, wenn die Hefe mit jenen Pflanzen und Pflanzenteilen in Berührung kommt, nicht selten vorkommen.

Wie die Hefe dabei über die Gefahr der Vergiftung durch die gleichzeitig mit Zucker entstehenden giftigen Stoffe Blausäure und Bittermandel hinwegkommt, ist noch herauszufinden.

Es wären dazu vor allen Dingen Versuche bei verschiedenen Verdauungsgraden des Amygdalins anzustellen.

Denn so konzentriert (eigentlich trocken), wie ich es auf die Hefe einwirken liess, kommt es ja in Wirklichkeit nie mit Hefe in Berührung.

Es handelt sich bei dem Amygdalin, das doch in den Zellsäften gelöst ist, wohl immer um eine höchstens 2—5 %ige Lösung, wenn es in der Natur mit Hefe zusammentrifft.

Das hieraus sich bildende Gift, das noch dazu allmählich entsteht, ist weit verdünnter und darum weniger wirksam.

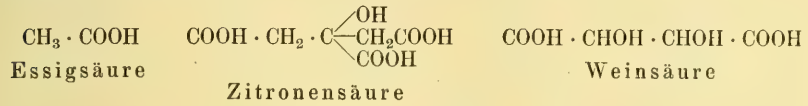
3. Die Kohlenstoffquellen der Hefe.

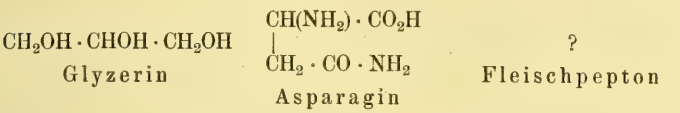
Glyzerin und Bierhefe.

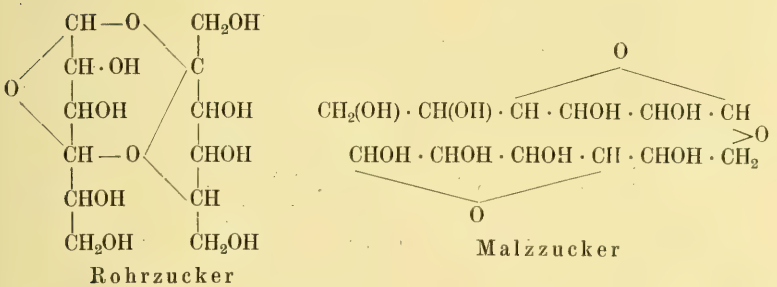
Aus welchen organischen Stoffen die Hefe ihren Kohlenstoff beziehen kann zur Neubildung von Zellsubstanz (eine andere Verwendung ist hier nicht gemeint), darüber haben schon Naegeli und Loew, vorher oder gleichzeitig Pasteur, Ad. Mayer und verschiedene Forscher Versuche angestellt.

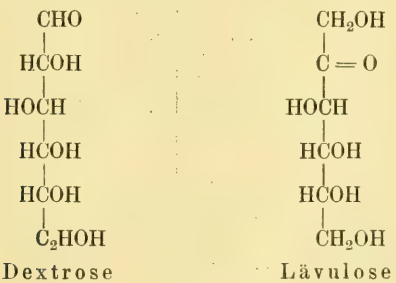
Es wurde gefunden, dass verschiedene organische Säuren (Zitronensäure, Essigsäure, Weinsäure), ferner Glycerin, dann Säureamide wie Asparagin, dann Pepton, der sechswertige Alkohol, Mannit und verschiedene Kohlehydrate (Rohrzucker, Malzzucker, Dextrose, Lävulose usw.) der Hefe zur Kohlenstoffnahrung dienen können.

Um die Verschiedenheit dieser Nahrung kurz vor Augen zu führen, seien die Konstitutionsformeln derselben angeführt (soweit bekannt):









Man sieht, aus wie verschiedenartigen Stoffen die Sprosspilze ihren Kohlenstoffbedarf decken können. Bei Glycerin wurde in neuerer Zeit angezweifelt, ob auch die echte Bierhefe, nicht bloss „wilde“ Hefen, davon Gebrauch machen können (siehe nachher). Es wird daraus Eiweiss, Glykogen, Zellulose usw. gebildet.

O. Loew hat wohl den Nagel auf den Kopf getroffen, indem er hervorhob, dass der Verwendung zu diesem Zwecke eine Zer-

trümmerung der Moleküle unter Abspaltung bzw. Bildung der Atomgruppe CH_2O vorausgehen müssen, welche dann zum Aufbau höher zusammengesetzter Stoffe dient.

Ferner hat insbesondere E. Laurent Beiträge zur Kenntnis der Kohlenstoffquellen für Hefe geliefert. Er stellte fest, aus welchen organischen Stoffen die Hefe Glykogen bilden könne, indem er die Hefe in wässerige Mineralnährsalzlösungen mit organischen Stoffen verbrachte oder auch in Gelatinenährböden unter Zusatz der organischen Stoffe.

Demnach sind von Bierhefen und Weinhefen assimilierbar:

die Azetate des Kaliums, die Azetate des Natriums, die Azetate des Ammoniums } also Essigsäure,
die Milchsäure oder
das milchsaure Kalium, das milchsaure Natrium, das milchs. Ammonium } oder Calcium,
die Malonsäure oder das malonsaure Kalium,
die Bernsteinsäure oder das bernsteinsaure Ammonium,
das glyzerinsaure Kalium,
das glyzerinsaure Calcium,
das glyzerinphosphorsaure Calcium,
die Apfelsäure oder das apfelsaure Kalium oder das apfelsaure Ammonium,
die Rechtsweinsäure oder das rechtsweinsaure Kalium oder das rechtsweinsaure Ammonium,
die Linksweinsäure,
die Zitronensäure,
das zitronensaure Kalium,
das zitronensaure Ammonium,
die Schleimsäure,
die Fumarsäure,
die Asparaginsäure,
die Glutaninsäure,
das Glyzerin,
der Mannit,
das Querzit,
die Glukose,
die Fruktose,
die Saccharose,
die Maltose,
die Laktose,
das Dextrin,
das Salicin,
das Amygdalin.

Negatives Resultat ergaben:

Methylalkohol, Äthylalkohol, Butylalkohol, Propylalkohol, Ameisensäure und deren Salze, freie Essigsäure, Propionsäure u. Salze, Buttersäure, Baldriansäure, Stearinsäure, Ölsäure und Salze, Natriumbutyrat, Oxalsäure und Salze, benzoesaures Ammon., salizylsaures Ammon., gallussaures Ammon., Harnstoff.

Es sei hier besonders hervorgehoben, dass auch wiederum Glycerin als assimilierbar für Bier- und Weinhefe bezeichnet wird.

Meine eigenen Untersuchungen an Münchener Brauereipresshefe haben dann ergeben (Dingl, Pol. J, Bd. 303), dass Methyl-, Äthyl-, Amyl-, Propylalkohol keine Kohlenstoffnahrung für Bierhefe seien (in 0,2 %iger Lösung angewendet), noch weniger Benzylalkohol. Die Formeln

CH_3OH	$C_2H_5 \cdot OH$	$C_3H_7 \cdot OH$	$C_5H_9 \cdot OH$	$C_6H_5 \cdot CH_2(OH)$
Methyl-alkohol	Äthyl-alkohol	Propyl-alkohol	Amyl-alkohol	Benzyl-alkohol

weisen alle eine Hydroxylgruppe und einen Kohlenwasserstoffrest auf. Offenbar vermag die Hefe die zur CH_2O-Bildung nötige Atomverschiebung und Spaltung nicht auszuführen zum Beispiel bei Äthylalkohol:

$$CH_3 \cdot CH_2OH = CH_4 + CH_2O.$$

Methylalkohol ist, wie schon neulich hervorgehoben wurde (Pflüger's Arch. Bd. 163 S. 36ff.), höchstens unter gleichzeitiger Zngabe anderweitiger guter Kohlenstoffnahrung von der Hefe etwas verwendbar.

Negatives Resultat ergaben ferner:

$C_6H_5 \cdot OH$	$C_6H_4(OH)_2$ (1, 2)	$C_6H_4(OH)_2$ (1, 3)	$C_6H_2(OH)_3 \cdot CO_2H$	
Phenol	Brenzkatechin	Resorcin	Gallussäure	Digallussäure (Tannin)

$C_6H_3 \cdot (OH)_3$ (1, 2, 3)	$C_6H_4(OH)_2$ (1, 4)	$C_6H_3(CH_3)_2 \cdot OH$	$C_6H_4 \cdot CH_3 \cdot OH$ (1, 2 u. 1, 3)
Pyrogallussäure	Hydrochinon	Orthoxylenol	Kresol (Ortho- u. Parakresol)

Die zur CH_2O-Bildung nötige Sprengung des Kohlenstoffringes gelingt der Hefe nicht.

Von organischen Säuren wurden von mir untauglich gefunden:

$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	$CO_2H \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	$C_6H(H_6)\begin{matrix}(OH)_4\\CO_2H\end{matrix}$
Propionsäure	Bernsteinsäure (nach E. Laurent positives Resultat ergebend!)	Wasserstoffadditionsprodukt der Tetraoxybenzoesäure, Chinasäure

$C_6H_4(OH) \cdot CO_2H$ (1, 4)
Paraoxybenzoesäure.

Das negative Resultat bei Chinasäure ist von besonderem Interesse, da diese Substanz von Naegeli und Loew als besonders gute C-Quelle für Schimmel- und Spaltpilze befunden wurde.

Schimmel- und Spaltpilze vermögen offenbar den Kohlenstoffring dieser Substanz zu sprengen, Hefepilze nicht.

Positives Resultat ergaben folgende Säuren:

$CO_2H \cdot CH_2 \cdot CHNH_2 \cdot CO_2H$ Asparaginsäure

$CH_3 \cdot CO_2H$ Essigsäure

$C_3H_4(OH \cdot (CO_2H)_3$ Zitronensäure

$CO_2H \cdot CHOH \cdot CHOH \cdot CO_2H$ Weinsäure.

Sämtliche Säurelösungen sind natürlich bei Verwendung zur Hefeernährung neutralisiert worden.

Dass die aromatischen Säuren nicht verwendet werden, ist ja begreiflich. Warum aber unter den Fettsäuren die Essigsäure verwendbar ist, die Propionsäure nicht, bedarf der Aufklärung. Die bei der Propionsäure nötige Oxydation mag vielleicht ein Hindernis sein; sie wird von der Hefe nicht ausgeführt.

Im Anschluss an die Asparaginsäure sei noch erwähnt, dass auch das Asparagin von Birner (Zeitschr. Spir. Ind. 1882) als gute C-Quelle für Hefe erkannt wurde.

O. Loew hat vor Jahren die Ansicht geäussert, dass „hydroxylierte Säuren zur Pilzernährung besser taugen als die entsprechenden nichthydroxylierten" (zum Beispiel Milchsäure besser als Propionsäure).

Das stimmt bei Bierhefe bezüglich der Weinsäure und Bernsteinsäure; erstere nährt, letztere nicht oder sehr schlecht.

Die Bernsteinsäure ist nicht hydroxyliert.

Von besonderem Interesse schien mir noch die Frage nach der Ernährung der Bierhefe mit dem dreiwertigen Alkohol Glyzerin zu sein (s. nachher).

Man muss hinsichtlich der Hefenart offenbar vorsichtig sein. Denn es verhalten sich, wie neuere Untersuchungen ergeben haben, durchaus nicht alle Sprosshefen gleich gegen dieselbe C-Nahrung.

Am auffallendsten ist die Angabe von Beyerinck (aus Lafar, Techn. Mykologie Bd. 1 S. 420).

Demnach ist für Kahmhefen, welche bessere Kohlenstoffquellen verschmähen, Essigsäure und Bernsteinsäure eine besonders zusagende Nahrung.

Nach Artari sind für Saccharomyces Zopfii die Zitronensäure und die Weinsäure eine besonders gute, die Milchsäure und die Apfelsäure hingegen eine weniger gute Nahrung.

Apfelsäure ist in einem Falle sehr zuträglich, in einem anderen Falle wieder fast wertlos.

Weinsäure ist bei den meisten Heferassen beliebt. Sie wurde schon von Naegeli und Loew als Kohlenstoffquelle für Hefen benutzt.

Wie sehr selbst bei den Zuckerarten vor Verallgemeinerungen gewarnt werden muss, geht aus der Beyerinck'schen Feststellung hervor, dass der von ihm zuerst auf Korinthen gefundene Schizosacharomycos octosporus eine Ausnahme von der Laurentschen Regel macht. Er vermag zwar Maltose, Glukose und Fruktose, nicht aber auch Sacharose, Laktose, Raffinose, Arabinose, Dulcit, Quercit, Erythrit und Inosit zu assimilieren.

Eine Parallele hierzu liefert der Sacharomyces Zopfii.

Er kann seinen Kohlenstoffbedarf aus der Sacharose, Glukose, dem Mannit decken.

Nicht deckt er ihn aus der Maltose, Laktose, Galaktose, dem Inulin und dem Melampyrit.

Der Sacharomyces-Kefyr und der Sach. acetäthylicus von Beyerinck assimiliert Glukose, Fruktose, Maltose und Sacharose, ersterer aber nicht Laktose, während letzterer diese Zuckerart assimiliert.

Ob auch Pentosen assimiliert werden, unterlag schon öfters der Erörterung.

Es ist dies auch praktisch wichtig, weil nach B. Tollens und H. Glaubitz ungefähr ein Viertel der Malzpentosane in die Würze übergeht, und zwar zum Teil nicht mehr als Pentosane selbst, sondern in Gestalt an Pentosen.

Pentosane finden sich nach diesen Forschern in Gerste zu 8,0 %, im Malz zu 11,2 %, im Weizen zu 8,7 %, im Roggen zu 11,1 %, im Mais zu 5,8 % der Trockensubstanz.

Ob die Pentosane der Gerste bei der Keimung hydrolisiert werden, ist ungewiss.

Jedenfalls vollzieht sich aber dieser Vorgang beim Darren des Malzes.

Von da gelangen die Pentosen in die Bierwürze.

In noch grösserer Menge werden die Pentosen in den Maischen der Rohfruchtbrennereien sein, welche das Rohmaterial durch mehrstündiges Dämpfen unter 3—4 Atmosphären Druck vollziehen (Lafar Bd. 4 S. 95).

Die Pentosen sind zwar unvergärbar, sollen aber unter günstigen äusseren Verhältnissen als Kohlenstoffquellen für Hefe dienen

(H. v. Laer, Fed. inst. Brewing, 1898, und Cross und Bevan in J. fed. inst. Brewing, 1897).

Hingegen wird nach Beyerinck die Arabinose von Schizosacharomyces octosporus nicht oder sehr schwer verwendet.

Ich stehe der Assimilierbarkeit der Pentosen durch Hefe vorläufig noch skeptisch gegenüber.

Denn meine Versuche an Algen haben negatives Resultat ergeben.

In C-Arabinoselösungen setzten Spirogyen bei Kohlensäureausschluss im Lichte keine Stärke an.

Desgleichen nicht in Xylose.

Ferner nicht in Rhamnose (einer Methylpentose) (s. Beyerinck in Pflüger's Arch. Bd. 163 S. 69).

Auch nach den früher vom Verfasser gemeinschaftlich mit Professor Cremer ausgeführten Ernährungsversuchen an Kartoffeltrieben lieferten die Pentosen stets negatives Resultat.

Es ist übrigens nicht ausgeschlossen, dass auch hier verschiedene Organismen sich verschieden verhalten.

Beyerinck ist so weit gegangen, dass er eine Zerlegung der Gattung Sacharomyces in Untergattungen Glucomyces, Maltomyces, Lactomyces, Raffinomyces, Dextrinomyces, Polysacharomyces nach ihrem Verhalten gegen Kohlehydrate vorschlug.

Dextrine werden von Kulturhefen schlecht assimiliert, auch nur wenig vergoren.

Für wilde Hefen sind dagegen nach P. Lindner (Wochenschr. f. Brauereien Nr. 20 S. 511) Dextrine gute Nährstoffe.

Bevor ich auf die Verwendung von Glyzerin als Hefenahrung eingehe, sei nochmals der Äthylalkohol erwähnt.

Derselbe wurde von mir schon vorher als unbrauchbar für C-Ernährung der Bierhefe bezeichnet.

Man darf aber auch hier wiederum nicht verallgemeinern.

Denn nicht nur, dass Äthylalkohol eine C-Quelle für manche Schimmelpilze und Bakterien ist, derselbe kann nach P. Lindner von verschiedenen Pilzen sogar als ausgezeichnete Kohlenstoffquelle verwendet werden (Wochenschr. f. Brauerei Nr. 29 S. 1).

Das Wachstum mancher Hefen soll in Äthylalkohol kräftiger sein als in Zucker.

Ehrlich (Biochem. Zeitschr. Bd. 36 S. 47), welcher Tyrosinlösungen in Gegenwart verschiedener Stoffe vergären liess, erhielt bei Anwendung wilder Hefen mit Äthylalkohol auffallend gute Hefeernten.

Wieder ein Fingerzeig, wie vorsichtig man mit Übertragung einer an einem Pilz gemachten Beobachtung auf andere Pilze sein muss.

Von vornherein ist es übrigens schon nicht recht wahrscheinlich, dass der Äthylalkohol eine C-Nahrung für Bierhefe sei.

Denn sonst hätte man ja doch bemerken müssen, dass der durch die Gärung entstandene Alkohol zum Teil verbraucht wird und somit im Laufe der Zeit abnimmt.

Im grossen und ganzen muss man die Erfahrung machen, dass die Bierhefe in bezug auf organische C-Nahrung ziemlich wählerisch ist.

Will man die Bierhefe praktisch im grossen heranzüchten, so darf der vergärbare Zucker als Gär- und Nährmaterial nicht fehlen, schon deswegen, weil sonst immer Bakterien des Nährsubstrates sich bemächtigen oder auch Schimmelpilze.

Durch den rasch entstehenden Alkohol wird das Emporkommen anderer Pilze glücklich verhindert oder doch sehr verzögert.

Wir haben hier eine bewundernswerte chemische Ausrüstung eines Organismus gegen sonst übermächtige Feinde vor uns.

Ohne den Alkohol wird der Hefepilz sicher unterliegen.

Das hat auch jeder, der mit Hefe gearbeitet hat, zur Genüge erfahren. Versuche ohne Zuckerzusatz gehen meist zugrunde.

Nimmt man Reinkulturen (bakterienfreie), so geht ohne Zucker die Ernährung immer langsamer, weil die Hefe sich absetzt und nicht viel mit den Nährstoffen der Lösung in Berührung kommt.

Der Zucker ist also für die Hefeaufzucht unentbehrlich.

Dabei wird derselbe nicht einmal viel zur Ernährung verbraucht.

Weitaus der grösste Teil wird vergoren.

Da der Zucker einen auch sonst wertvollen Nährstoff darstellt, der bei der Hefefabrikation in grosser Menge verbraucht wird, so ist es am Platze, wenigstens teilweise nach einem Ersatz zu sehen.

Vielleicht ist es doch möglich, den Zuckerverbrauch einzuschränken, wenn man dabei eine andere Kohlenstoffquelle noch darbietet, welche als Nährstoff für Tiere nicht in Betracht kommt.

Ich habe dabei an Methylalkohol und dann an Glyzerin gedacht. Indes scheint die Hefe von Methylalkohol wirklich nicht viel Gebrauch machen zu können (s. Verfasser in Pflüger's Arch. Bd. 16 S. 36 ff.).

Eher scheint das Glyzerin Aussicht zu bieten.

Das Glyzerin als Nährstoff für Hefe.

Von allen Seiten wird zugegeben, dass das Glyzerin ein Nährstoff für gewisse Hefearten sei, hingegen soll es gerade der Bierhefe nach Ehrlich nicht zur Nahrung dienen können. Letzteres widerspricht aber wiederum den Erfahrungen früherer Forscher.

Darum und weil das Glyzerin auch praktisch von Bedeutung werden kann für die Hefeerzeugung, möge hier näher auf diese Frage eingegangen werden.

Das Glyzerin ist bekanntlich ein Stoff, der von der Hefe bei der Gärung ausgeschieden wird. Bei jeder Vergärung von Zucker durch Sacharomyces cerevisiae und anderen wird in der Gärflüssigkeit auch etwas Glyzerin neben Alkohol und Kohlensäure vorgefunden.

Woher stammt dasselbe?

Zunächst bietet sich die Herkunft aus dem Hefefett als plausible Annahme dar.

Das Hefefett besteht teils aus freien Fettsäuren, teils aus Neutralfett. Unter den freien Fettsäuren wurden Stearin- und Palmitinsäure gefunden, auch Säuren der Ölsäurereihe kommen vor (ferner Buttersäure in kleiner Menge).

Die Neutralfette enthalten Fettsäuren an Glyzerin gebunden.

Durch Spaltung der Fette können Glyzerinmengen frei werden und dann durch die Gärung (resp. durch den auftretenden Alkohol) infolge der nun eintretenden grösseren Durchlässigkeit der Plasmahaut nach aussen treten. Gelegentlich kann es wieder aufgesaugt und verbraucht werden.

Das ist der eine Modus, um den Glyzeringehalt der gegorenen Flüssigkeit zu erklären.

Eine zweite Art der Glyzerinentstehung wäre die als Gärungszwischenprodukt.

Man hat ja auch lange Zeit das Glyzerin für ein direktes Gärungsprodukt gehalten.

Durch den Zerfall des Zuckers sollte es neben Alkohol und Kohlensäure entstehen.

Müller-Thurgan hat das freilich 1884 in Abrede gestellt, weil die Menge des Glyzerins zu sehr schwankt, nämlich bei Wein

von 9—15 pro 100, bei Bier von 2,5—5 pro 100, wobei 100 die Alkoholmenge bedeutet.

Er sprach das Glyzerin als ein Stoffwechselprodukt der Hefe an.

Neuerdings aber tritt man dem Gedanken wieder näher, dass das Glyzerin ein Gärprodukt sei.

Es wurde nämlich von Buchner und Meisenheimer im Hefepresssaft bedeutend mehr Glyzerin vorgefunden, als der gleichzeitig anwesenden freien Fettsäure entsprach.

Sie zogen daraus den Schluss, dass die Hauptmenge des bei der Gärung auftretenden Glyzerins nicht dem Fett entstammt, sondern aus Spaltprodukten des Zuckers entstanden ist, und „es ist a priori wahrscheinlich, dass das Glyzerin durch Reduktion des Dioxyazetons oder Glyzerinaldehydes entsteht".

Freilich ist dieser Schluss nicht zwingend.

Denn es kann ganz gut sein, dass die Fettsäure nach der geschehenen Fettspaltung rascher (zur Verbrennung) verbraucht wird als das Glyzerin.

M. Oppenheimer soll aber einen Beweis für das Glyzerin als Gärungsprodukt erbracht haben (H. 89 S. 63. 1914; zitiert von Euler in Chemie der Hefe S. 70).

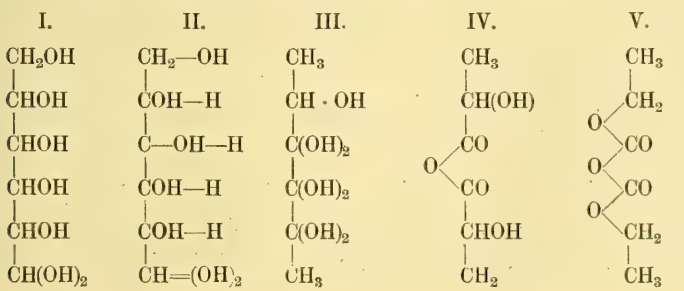
Leider konnte ich diese Abhandlung nicht selbst einsehen.

Immerhin wollen wir damit rechnen, dass das Glyzerin in der Hefezelle auch durch Gärung entstehen kann. Wird dasselbe nachher als Nährstoff verbraucht?

Zwar hat die Bayer'sche Hypothese davon abgesehen, dass Glyzerin bei der Gärung entsteht.

Diese geht davon aus, dass Alkohol und Kohlensäure nicht direkt aus dem Zucker entstehen könne; es müssen Zwischenprodukte angenommen werden.

Innerhalb des Zuckermoleküles gehen hiernach Atomverschiebungen vor sich unter wechselnder Addition und Subtraktion von Wasser, etwa in folgender Weise (Chem. Ber. Bd. 3 S. 63. 1870):



„Die erste Formel ist die des unveränderten Zuckers.

In der zweiten sind die austretenden Wasserelemente durch vorgesetzte horizontale Striche angedeutet, in der dritten ist schon so viel Wasser hinzuaddiert als ausgetreten ist, aber die OH und H sind in anderer Verteilung hinzugefügt. . . .

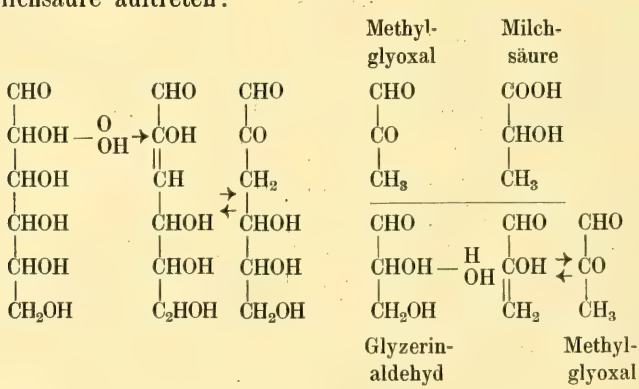
In der dritten Formel befindet sich nun aller Sauerstoff an einem Punkte des Moleküls angehäuft, eine Erscheinung, die man Akkumulation nennen kann.

Die Folge der Akkumulation des Sauerstoffs ist die Sprengung der Kohlenstoffkette, die bei der Milchsäuregärung einmal, bei der Alkoholgärung dreimal stattfindet. . . .

Die Formeln IV und V stellen das Produkt der Gärung als Anhydrid der Milchsäure und als Anhydrid der Äthylkohlensäure dar."

Hier kommt also das Glyzerin nicht vor.

Hingegen stellte Wohl auf Grund von Beobachtungen der rein chemischen Umwandlung der Hexosen und ihrer Spaltprodukte ein Gärungsschema auf, in welchem Glyzerinaldehyd, Methylglyoxal und Milchsäure auftreten:



Das Methylglyoxal. Es wurde zuerst von Nef 1904 als Produkt bei der Verwandlung von Hexosen in Milchsäure angesprochen.

Von Wohl wurde es als Zwischenprodukt der alkoholischen Gärung in Betracht gezogen.

Das Methylglyoxal entsteht ferner bei der Einwirkung von Alkalien auf gärfähige Hexosen (Windans und Knop).

Aufgefunden ist es scheinbar in Gärlösungen noch nicht worden.

Auch ist die Vergärung des Methylglyoxals, wenn es mit lebender Hefe oder mit Presssaft zusammengebracht wird, nicht gelungen.

Glyzerinaldehyd. Er ist nach Wohl eine Vorstufe des Methylglyoxals.

Wohl und Emmerling haben auch keine Vergärung des künstlich zugesetzten Glyzerinaldehydes beobachten können.

Dagegen wird er nach Buchner und Meisenheimer durch lebende Hefe langsam und durch Hefepresssaft sehr langsam vergoren.

Lebedew gibt sogar an, mit Glyzerinaldehyd und Extrakt von Trockenhefe eine gute Vergärung erzielt zu haben.

Festzustehen scheint, dass der Glyzerinaldehyd ein guter Milchsäurebildner ist (Euler a. a. O. S. 153).

Indes ist die Milchsäure als Zwischenprodukt bei der alkoholischen Gärung nun aufgegeben.

Es besteht also in dem Gärungsproblem vom chemischen Standpunkt noch recht viel Hypothetisches.

Der chemische Gärungsvorgang ist nicht geklärt.

Es wurden vom Verfasser zunächst Glyzerinversuche aufgestellt, bei denen der Stickstoff als Ammonsulfat geboten wurde.

Beigefügter Rohrzucker sollte die Hefe in schwimmender Bewegung erhalten, indem die durch Gärung entstandenen Gasblasen die Hefeteilchen beständig hoben; zugleich ist die Gärung ein Schutz gegen Bakterien.

Der Rohrzucker wurde in grossen, schön ausgebildeten Kristallen angewendet, um möglichste Garantie der Reinheit zu haben.

Zur Kontrolle darüber, ob das Glyzerin wirklich als Nährstoff Anwendung fand, wurde immer auch ein Versuch ohne Glyzerin gleichzeitig und unter ganz gleichen Umständen aufgestellt.

A.

(Münchener Brauerei-)Presshefe (von 30% Tr.-S.) .	5 g
Glyzerin	1 g
Rohrzucker (reinster)	1 g
Ammonsulfat	1 g
Monokaliphosphat	0,3 g
Magnesiumsulfat	0,05 g
Calciumchlorid	0,025 g
Wasser	200 g

Binnen drei Tagen ergab sich eine Trockensubstanzvermehrung von **30%**.

B.

(Münchener Brauerei-)Presshefe (von 30 % Tr.-S.)	5 g
Glyzerin	1 g
Rohrzucker (reinster)	0,5 g
Ammonsulfat	0,8 g
Monokaliphosphat	0,3 g
Magnesiumsulfat	0,05 g
Calciumchlorid	0,025 g
Wasser	125 g

Nach beendigter Gärung (einigen Tagen) wurde die Trockensubstanz bestimmt. Es ergab sich eine Trockensubstanzververmehrung von **42** %.

C.

(Münchener Brauerei-)Presshefe (von 30 % Tr.-S.)	5 g
Rohrzucker (reinster)	0,3 g
Glyzerin	1 g
Ammonsulfat	0,8 g
Monokaliphosphat	0,05 g
Calciumchlorid	0,025 g
Wasser	100 g

Es ergab sich binnen drei Tagen eine Trockensubstanzvermehrung von **30** %.

D.

(Kontrollversuch zu A, B und C ohne Glyzerin.)

(Münchener Brauerei-)Presshefe	5 g
Rohrzucker	1 g
Ammonsulfat	0,8 g
Monokaliphosphat	0,3 g
Magnesiumsulfat	0,05 g
Calciumchlorid	0,025 g
Wasser	100 g

Binnen drei Tagen betrug die Trockensubstanzvermehrung nur **9** %.

Bei Mangel an Glyzerin war also die Trockensubstanzvermehrung weitaus geringer als bei Gegenwart von Glyzerin.

Man könnte erstaunt sein, dass nicht der reichlich vorhandene Rohrzucker diesen Mangel wett gemacht hat.

Allein vom gährfähigen Zucker pflegen bei so grossem Hefezusatz sehr geringe Mengen zur Ernährung der Hefe benutzt zu werden.

Pasteur fand, dass nur 1% der zugesetzten Sacharose zum Aufbau der Zellen verwendet wird; nach A. Mager sogar nur 0,8%.

Wir können also auf den zugesetzten Rohrzucker nur wenig rechnen.

Weiterhin folgen Versuche mit organischen Stickstoffquellen und Glyzerin.

Das Ammonsulfat enthält den Stickstoff als NH_3. Wir sehen, dass die Kombination:

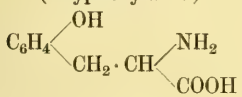
NH_3 . . . . . Glyzerin wirksam ist.

Nun wurden: Tyrosin. . . . . Glyzerin
Pepton . . . . . Glyzerin
Asparagin. . . . Glyzerin
Leuzin . . . . . Glyzerin
Asparaginsäure . Glyzerin
Glykokoll. . . . Glyzerin
Glutaminsäure. . Glyzerin
Harnstoff. . . . Glyzerin

ausprobiert, auch stets unter Zuckerersatz. Die Kontrollversuche waren ohne Glyzerin, nur mit Zucker allein versehen.

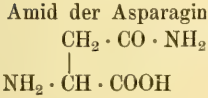
Die chemischen Formeln der genannten Aminokörper sind folgende:

Tyrosin
(Oxyphenylamin)

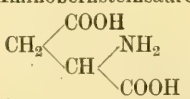


Pepton
Relativ kleinmolekularer Eiweisskörper mit Mol.-Gew. 200—250 (Paal).
N als NH_2 gebunden

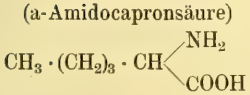
Asparagin
(saures Amid der Asparaginsäure)



Asparaginsäure
(Aminobernsteinsäure)



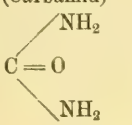
Leuzin
(a-Amidocapronsäure)



Glutaminsäure
(der Asparaginsäure homolog)
$C_3H_5(NH)_2(CO_2H)_2$

Glykokoll
(Amidoessigsäure)
$NH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$

Harnstoff
(Carbamid)



Alle diese Aminokörper können der Hefe als Stickstoffnahrung dienen.

In welcher Weise dies geschieht, ist zuerst durch Ehrlich aufgeklärt worden.

Hiernach geht der Verwendung stets eine tiefgreifende Spaltung voraus.

Wie zu erwarten, verwendet die Hefe nicht den ganzen Komplex der Aminokörper zu ihren Aufbau, sondern spaltet daraus N als Ammoniak ab. Die übrigbleibenden Alkohole, Säuren usw. sind meist zur Ernährung untauglich und werden ausgeschieden.

Aminokarbonsäuren werden nach der Gleichung:

$$\begin{matrix} R \cdot CH \cdot CO_2H \\ | \\ NH \end{matrix} + H_2O = R \cdot CH_2OH + CO_2 + NH_3$$

zerlegt, also zu den um 1 C.-Atom ärmeren Alkoholen abgebaut.

Aus Leuzin wird demnach Gärungsamylalkohol:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot CH_2 \cdot \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} \cdot COOH + H_2O = \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot CH_2 \cdot CH_2OH + CO_2 + NH_3$$

Leuzin — Amylalkohol

Aus Glykokoll wird Methylalkohol:

$$\begin{matrix} CH_2 \cdot COOH \\ | \\ NH_2 \end{matrix} + H_2O = CH_3OH + CO_2 + NH_3$$

Glykokoll — Methylalkohol

Aus Tyrosin wird Tyrosol und Ammoniak und Wasser usw.

E.

Aqua destillata	100 g
Tyrosin	0,5 g
Rohrzucker (chemisch rein)	5 g
Glyzerin	1 g
Monokaliphosphat	0,2 g
Magnesiumsulfat	0,05 g
Calciumchlorid	0,02 g
(Münchener Brauerei-)Presshefe (von 30 % Tr.-S.)	5 g

Binnen drei Tagen Trockensubstanzvermehrung um 27 %.

F.

(Kontrollversuch zu E ohne Glyzerin.)

Aqua destillata	100 g
Tyrosin	0,5 g
Rohrzucker (chemisch rein)	5 g
Monokaliphosphat	0,2 g
Magnesiumsulfat	0,05 g
Calciumchlorid	0,02 g
(Münchener Brauerei-)Presshefe (von 30% Tr.-S.)	5 g

Nach drei Tagen betrug die Trockensubstanzvermehrung 24%.

Die Kombination Tyrosin-Glyzerin ergab also Trockensubstanzvermehrung, aber nicht viel mehr als Tyrosin allein.

G.

Aqua destillata	100 g
Asparagin	0,5 g
Rohrzucker	5 g
Glyzerin	1 g
Dikaliphosphat	0,2 g
Magnesiumsulfat	0,05 g
Calciumchlorid	0,02 g
(Münchener Brauerei-)Presshefe (von 30% Tr.-S.)	5 g

Trockensubstanzvermehrung nach zwei Tagen 25%.

H.

(Kontrollversuch zu G ohne Glyzerin.)

Aqua destillata	100 g
Asparagin	0,5 g
Rohrzucker	5 g
Dikaliphosphat	0,2 g
Magnesiumsulfat	0,05 g
Calciumchlorid	0,02 g
(Münchener Brauerei-)Presshefe (von 30% Tr.-S.)	5 g

Trockensubstanzvermehrung nach zwei Tagen 8%.

Hier ergab sich aber ein beträchtlicher Vorzug des Glyzerinversuches.

I.

Aqua destillata	100 g
Asparaginsäure	0,5 g
Rohrzucker	5 g
Glyzerin	1 g
Dikaliphosphat	0,2 g
Magnesiumsulfat	0,05 g
Calciumchlorid	0,02 g
(Münchener Brauerei-)Presshefe (von 30% Tr.-S.)	5 g

Trockensubstanzvermehrung nach zwei Tagen **10%**.

K.

(Kontrollversuch zu I ohne Glyzerin.)

Aqua destillata	100 g
Asparaginsäure	0,5 g
Rohrzucker	5 g
Dikaliphosphat	0,2 g
Magnesiumsulfat	0,05 g
Calciumchlorid	0,02 g
(Münchener Brauerei-)Presshefe (von 30% Tr.-S.)	5 g

Trockensubstanzvermehrung nach zwei Tagen **10%**.

L.

Aqua destillata	100 g
Pepton (Fleisch- ?)	0,5 g
Rohrzucker	5 g
Glyzerin	1 g
Monokaliphosphat	0,2 g
Magnesiumsulfat	0,05 g
Calciumchlorid	0,02 g
(Münchener Brauerei-)Presshefe (von 30% Tr. S.)	5 g

Trockensubstanzvermehrung nach drei Tagen **24%**, also nicht unerheblich grösser als beim Kontrollversuch H.

M.

(Kontrollversuch zu L ohne Glyzerin.)

Aqua destillata	100 g
Pepton (Fleisch-)	0,5 g
Rohrzucker	5 g

Monokaliphosphat	0,2 g
Magnesiumsulfat	0,05 g
Calciumchlorid	0,02 g
Presshefe (von 30 % Tr.-S.) . . .	5 g

Die Trockensubstanzvermehrung betrug nach drei Tagen **16** %.

N.

Aqua destillata	100 g
Leuzin	0,5 g
Rohrzucker.	5 g
Glyzerin.	1 g
Monokaliphosphat	0,2 g
Magnesiumsulfat	0,03 g
Calciumchlorid	0,02 g
Presshefe (von 30 % Tr.-S.) . . .	5 g

Trockensubstanzzunahme nach drei Tagen um **20** %.

O.

(Kontrollversuch zu N ohne Glyzerin.)

Aqua destillata	100 g
Leuzin	0,5 g
Rohrzucker.	5 g
Monokaliphosphat	0,2 g
Magnesiumsulfat	0,05 g
Calciumchlorid	0,02 g
Presshefe (von 30 % Tr.-S.) . . .	5 g

Trockensubstanzvermehrung nach drei Tagen nur **1,3** %.

P.

Aqua destillata	100 g
Harnstoff	0,5 g
Rohrzucker.	5 g
Glyzerin.	1 g
Monokaliphosphat	0,2 g
Magnesiumsulfat	0,05 g
Calciumchlorid	0,02 g
Presshefe (von 30 % Tr.-S.) . . .	5 g

Trockensubstanzzunahme nach drei Tagen **20** % betragend.

Q.

(Kontrollversuch zu P ohne Glyzerin.)

Aqua destillata	100 g
Harnstoff	0,5 g
Rohrzucker	5 g
Monokaliphosphat	0,2 g
Magnesiumsulfat	0,05 g
Calciumchlorid	0,02 g
Presshefe (von 30 % Tr.-S.)	5 g

Trockensubstanzzunahme nach drei Tagen 8 % betragend.

R.

Aqua destillata	100 g
Glutaminsäure	0,5 g
Rohrzucker	5 g
Glyzerin	1 g
Monokaliphosphat	0,2 g
Magnesiumsulfat	0,05 g
Calciumchlorid	0,02 g
Presshefe (von 30 % Tr.-S.)	5 g

Die Trockensubstanzzunahme betrug nach drei Tagen **24** %.

S.

(Kontrollversuch zu R ohne Glyzerin.)

Aqua destillata	100 g
Glutaminsäure	0,5 g
Rohrzucker	5 g
Monokaliphosphat	0,2 g
Magnesiumsulfat	0,05 g
Calciumchlorid	0,02 g
Presshefe (von 30 % Tr.-S.)	5 g

Die Trockensubstanzzunahme betrug nach drei Tagen **15** %.

Auf Grund der vorstehenden Versuche kann wohl behauptet werden, dass das Glyzerin eine Kohlenstoffnahrung für Bierhefe sei. Denn in fast allen Fällen ergab sich eine grössere Trockensubstanzzunahme, wenn als Kohlenstoffquelle ausser Zucker auch noch Glyzerin beigegeben wurde.

Dass sich dabei nicht irgendein anderer Hefepilz vermehrt hatte, ergab die mikroskopische Kontrolle.

Das Glyzerin wurde in den geschilderten Versuchen von aussen zugeführt.

Es unterliegt aber wohl keinem Zweifel, dass auch inneres Glyzerin, welches durch Spaltung von Fetten in der Hefezelle entsteht, dem Verbrauch zur Ernährung unterliegt; ebenso das Glyzerin, welches etwa durch den Gärvorgang entsteht.

Versuche mit dem dem Glyzerin verwandten zweiwertigen Alkohol

Äthylenglycol

$$\begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ CH_2OH \end{array}$$

haben mir bisher ein zweifelhaftes Resultat ergeben.

Endlich seien noch einige Versuche mit mit Aldehyden angeführt, diesen eigenartigen Stoffen, die in der Chemie als sehr reaktionsfähig gelten und wohl gerade deswegen meist für Zellen zu giftig sind, als dass sie zu deren Ernährung dienen könnten.

Ganz besonders möchte der Formaldehyd als zur Pilzernährung geeignet erscheinen, da er die zu aller Ernährung geforderte Zusammensetzung CH_2O von vornherein besitzt.

Aus ihm kann ohne weiteres Kohlehydrat werden:

$$6\,CH_2O = C_6H_{12}O_6.$$

Er ist auch die zur Eiweissbildung taugliche Atomgruppe:

Tatsächlich entsteht auch im Reagensglas aus Formaldehyd (durch Einwirkung von Alkalien ...) verhältnismässig leicht Kohlehydrat (künstlicher Zucker von O. Loew ...).

Leider versagt der Formaldehyd meistens physiologisch wegen seiner Giftigkeit.

Kann die Hefe mit Formaldehyd und anderen Aldehyden ernährt werden?

Aldehyde sind meist ungünstig, da sie leicht giftig wirken.

Da aber mit Formaldehyd und mit Formaldehyd abspaltenden Substanzen schon positive Resultate an grünen Pflanzen erhalten wurden (Pflüger's Archiv Bd. 163), so machte ich einige Versuche an Hefe.

In erster Linie interessierte mich der Formaldehyd, weil derselbe bei der Assimilation der Kohlensäure durch grüne Pflanzen

wahrscheinlich als Zwischenprodukt gebildet wird, das freilich so rasch verschwindet, dass der Nachweis seiner Anwesenheit nicht gelingt.

Kann die Hefe diesen merkwürdigen Stoff assimilieren?

Es wurden folgende Lösungen hergestellt:

a) Formaldehyd	0,1 g (d. i. 1 ‰)
Schwefelsaures Ammoniak	0,1 g
Monokaliumphosphat	0,1 g
Magnesiumsulfat	0,05 g
Wasser (destilliert)	100 g
Spur Hefe (so dass keine Trübung entstand).	
b) Formaldehyd	0,01 g (d.i.0,1 ‰)
Schwefelsaures Ammoniak	0,1 g
Monokaliumphosphat	0,1 g
Magnesiumsulfat	0,05 g
Wasser (destilliert)	100 g
Spur Hefe.	

Bei Versuch a) trat keinerlei Vegetation auf.

Bei Versuch b) zeigte sich erst nach sechs Wochen ein Pilzräschen auf dem Grunde der Versuchsflüssigkeit, anscheinend aus Sackaromyces bestehend, das nach Bildung einiger Sprosszellen in Mycel ausgewachsen war.

Die Vegetation war so gering, dass sie vielleicht auch flüchtig-organische Substanzen, die aus der Luft hineingeraten waren, zurückgeführt werden kann.

Aber selbst wenn sie auf den Formaldehyd zurückzuführen ist, so ist das ein so verschwindender Erfolg, dass man den Formaldehyd jedenfalls zu den schlechtesten Nährstoffen rechnen müsste.

Da der freie Formaldehyd ein solches Pilzgift ist, dass er gegenwärtig in grossem Maassstabe als Desinfektionsmittel gebraucht wird, so ist der negative Erfolg vielleicht auf die Giftigkeit zurückzuführen.

Anders aber könnte sich der Ernährungsversuch gestalten, wenn man den Formaldehyd nicht im freien Zustande, sondern in Form einer leicht Formaldehyd abspaltenden Verbindung anwenden würde.

Eine solche ist das formaldehydschwefligsaure Natron:

$$CH_2\begin{matrix}OH\\SO_3Na\end{matrix} + H_2O = CH_2O + HSO_3Na + H_2O$$

Wie man sieht, wird neben Formaldehyd auch saures schwefligsaures Natron frei, welches den Hefenzellen schaden könnte.

Aus diesem Grunde wird bei folgenden Versuchen als Phosphorsäurequelle nicht Monokaliumphosphat, sondern Dikaliumphosphat zugesetzt, welches eine schwach alkalische Reaktion hat und auf saures Salz neutralisierend wirkt.

Ich stellte folgende Lösungen auf (im Dunkeln bei 25° C.):

1. Formaldehydschwefligsaures Natron . . . . 1 g
   Dikaliumphosphat . . . . . 0,2 g
   Magnesiumsulfat. . . . . 0,05 g
   Ammoniumsulfat. . . . . 0,1 g
   Spur Hefe (so dass keine Trübung entstand)
   Wasser . . . . . 100 g

Nach drei Tagen war eine beträchtliche Trübung und ausserdem Rasenbildung am Grunde zu sehen.

Die mikroskopische Untersuchung lehrte, dass sich stäbchenförmige Spaltpilze und Beggiatoen ähnliche Fäden in grosser Menge eingestellt hatten. Keine Hefesprossung war sichtbar; die Hefe hatte sich nicht vermehrt, sondern machte, soweit sie noch vorhanden war, den Eindruck des abgestorbenen Zustandes.

Wahrscheinlich hat die Hefe das formaldehydschwefligsaure Natron gespalten und ist durch den freien Formaldehyd getötet worden.

2. Formaldehydschwefligsaures Natron . . . . 0,5 g
   Dikaliumphosphat . . . . . 0,2 g
   Magnesiumsulfat. . . . . 0,05 g
   Ammonsulfat . . . . . 0,1 g
   Wasser . . . . . 100 g
   Spur Hefe

Auch dieser Versuch endete ohne positiven Erfolg bezüglich der Sprosshefe; sie wuchs in dieser Lösung nicht.

Ebenso waren auch Versuche mit Methylal, einer leicht in Formaldehyd und Methylalkohol zerfallenden Substanz erfolglos.

Es gelingt, mit einem Worte, nicht, den Formaldehyd in irgend einer Form zur Ernährung der Hefe zu verwenden.

Auch mit Äthylaldehyd ($CH_3 \cdot CHO$) bekam ich negatives Resultat.

In einer Nährlösung, welche Äthylaldehyd von 0,01 % als einzige Kohlenstoffquelle enthielt, trat nach acht Tagen Spaltpilztrübung ein.

In einer ähnlichen Lösung mit 0,02 % Äthylaldehyd stellten sich etwas später Schimmelpilze ein, welche als Rasen in der Flüssigkeit schwammen und an der Wand festsassen.

Bei 0,1 % Äthylaldehydgehalt trat lange keine Pilzvegetation ein. Erst als die Flüssigkeit durch Oxydation eines beträchtlichen Teiles des Aldehydes zu Essigsäure saure Reaktion angenommen hatte, nach 20 Tagen, stellte sich eine Schimmelpilzvegetation ein, welche bald sehr mächtig wurde.

Auch bei direkter Hefeaussaat stellte sich niemals eine Hefevegetation ein. Wie vorhin erwähnt, wächst in einer 0,1 %igen Aldehydlösung nicht einmal ein Schimmel- oder Spaltpilz (solange die Substanz unverändert vorhanden ist), geschweige denn ein Hefepilz.

Paraoxybenzaldehyd ($C_6H_4OH \cdot CHO$, 1,4) erwies sich in 0,1 %iger Auflösung als Kohlenstoffquelle für Schimmel, nicht aber für Hefe. Binnen drei Wochen war ein mächtiger Schimmelrasen in der Lösung gewachsen.

Für Hefe scheinen sich Aldehyde nicht als Kohlenstoffquellen zu eignen.

Es ist das jedenfalls zum Teil auf ihre giftige Beschaffenheit zurückzuführen.

Bei den aromatischen Aldehyden kommt hinzu, dass die Hefe offenbar den Benzolkern nicht zu zertrümmern vermag.

Schimmelpilze scheinen dazu eher fähig zu sein.

Denn wenn auch die Ernährung von Schimmel mit Oxybenzaldehyd nicht unbedingt so gedeutet werden muss, da ja möglicherweise die angehängte Aldehydgruppe allein zur Ernährung dient (nach Abspaltung derselben), so ist doch das Wachsen von Schimmel in Hydrochinonlösungen ein Beweis dafür, dass für Schimmel sogar der Benzolkern zur C-Ernährung tauglich gemacht werden kann.

Eine Zertrümmerung desselben muss natürlich eintreten.

Bei giftigen Stoffen ist natürlich stets die Grenze der Giftigkeit festzustellen.

Wenn dieselbe nicht allzu hoch liegt, dann kann man unter Umständen durch Verdünnung des Giftes noch etwas erreichen.

Das ist auch in den obigen Fällen immer geschehen.

Der Formaldehyd erfordert eine sehr starke Verdünnung, um unschädlich zu werden.

Darum bietet er ernährungsphysiologisch so grosse Schwierigkeiten dar.

4. Das Fett in der Hefe.

Das übliche Reagens zum qualitativen Nachweis von Fett (Fettsäure) ist die Überosmiumsäure.

Von der Propionsäure an aufwärts scheiden alle Fettsäuren aus 1%iger Überosmiumsäurelösung schwarzes metallisches Osmium ab.

Freilich tun dies auch manche andere in der Zelle vorkommende Stoffe, wie Leuzin und Tyrosin, zwei Spaltungsprodukte von Eiweiss.

Hingegen kann man lange Zeit Pepton oder (von Fett und Lezithin befreites) Albumin mit 1%iger Überosmiumsäure erwärmen, ohne dass eine Spur von schwarzem Osmiumniederschlag entsteht.

Man kann auch in dem Farbstoff Sudan III (Amidoazobenzol-azo-β-Naphtol), und zwar in alkoholischer Lösung das Fett erkennen. Die Fetttröpfchen nehmen dabei eine gelbrote bis rote Färbung an, bevor sie sich zu grösseren Tropfen vereinigen (aus Euler, Chemie der Hefe, S. 70).

Quantitativ bestimmt man das Fett durch Ätherextraktion und Verdampfen des Äthers, Wägen des Rückstandes. Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, dass ausser den eigentlichen Fettsubstanzen noch andere hier miterhalten werden, welche nicht Fett sind, aber doch in Äther sich lösen.

Nach früheren Angaben ist eine vorherige Zerstörung der Zellenwand der Hefezelle (durch Salzsäure) nötig, um mit Äther alles Fett herausziehen zu können. Wenn man diese Vorsicht ausser acht lässt, ist es möglich, dass man nur den dritten Teil des wirklich vorhandenen Fettes erhält.

Um diesen Punkt zu prüfen, wurden zunächst einige Vorversuche gemacht.

3 g an der Luft getrocknete Hefe (aus käuflicher Münchener Brauereipresshefe erhalten) wurden direkt mit Äther extrahiert. Nach dem Eindünsten (bei gewöhnlicher Temperatur) in einer gewogenen Platinschale ergab sich 0,07 g Fett; das Fett war nahezu geschmacklos, schwach gelblich.

Das macht 2,66% Fett in der Trockensubstanz.

Eine nicht grosse, aber doch innerhalb der gewöhnlichen Grenzen (2—5 %) liegende Fettmenge.

Weitere 3 g derselben Trockenhefe wurden zunächst mit konzentrierter Salzsäure übergossen.

Es stellte sich nach 24 Stunden eine intensive homogene Violettfärbung (von Tryptophan?) ein; die Hefe war in eine dicke, violette Flüssigkeit übergegangen, in welcher man unter dem Mikroskop keine Hefezellen mehr auffinden konnte; es fanden sich nur noch feinkörnige Reste vor; die Zellmembran war also zerstört.

Nun wurde die Masse mit Äther ausgeschüttelt und mehrere Stunden stehen gelassen, dann wieder geschüttelt. Der Äther setzte sich farblos oben ab. Die Hefemasse wurde steif und schien den Äther wenig eindringen zu lassen.

Tatsächlich ergab der abgegossene Äther beim Eindünsten fast keinen Rückstand. Die Wägung ergab nur 0,02 g Fett.

Das beträgt **0,66** % Fett in der Trockensubstanz der Hefe.

Da die Hefe von ganz derselben Portion genommen war, musste hier ein Fehler in der Methode sein; sonst hätte sich dieselbe Fettquantität wie vorhin ergeben müssen.

Noch weniger Fett ergab sich bei einer dritten Fettbestimmunng, die an einer neuen, aber auch von derselben Portion Presshefe stammenden Fettquantität gemacht wurde.

Die Presshefe wurde diesmal direkt, ohne Trocknung oder sonstige Vorbehandlung, mit Äther ausgeschüttelt.

Es ergab sich nur 0,33 % Fett in der Trockensubstanz.

Da die dickschleimige Beschaffenheit der Masse bei der Salzsäuremethode hinderlich war, wurde noch einmal ein Salzsäureversuch gemacht, bei welchem 25 g Presshefe mit konzentrierter Salzsäure übergossen und dann nach 24 Stunden mit kohlensaurem Natron neutralisiert wurden, bis zur kräftigen alkalischen Reaktion. Die nun dünnflüssige Masse sollte dann auf dem Filter gesammelt, getrocknet und mit Äther ausgezogen werden. Es ergab sich aber ein trübes Filtrat und wenig Rückstand auf dem Filter, so dass von einer Bestimmung des Fettes durch Ätherextraktion der Hefemasse abgesehen werden musste.

Ein Kontrollversuch, mit ebenfalls 25 g derselben Hefeportion angestellt, wobei die Hefe direkt an der Luft getrocknet und dann mit Äther extrahiert wurde, wurde dann ebenfalls fallen gelassen.

In der Folge ist nun immer die Extraktion der Trockenhefe mit Äther angewendet worden.

Bisweilen hat man enorme Anhäufungen von Fett in der Hefe beobachtet (gewöhnlich beträgt es nur 2—5 % der Trockensubstanz). Das waren in Rückbildung (Involution) begriffene Hefemassen, welche durch Mangel an Nahrung in abnorme Verhältnisse geraten waren.

Auch alte Hefen haben bisweilen extrahohen Fettgehalt gezeigt.

Es scheint, dass die Hefe sich in schlechten Zeiten durch starke Fettabsonderung schützt, ebenso wie die Holzpflanzen sich im Winter gegen Kälte und sonstige Ungunst der Witterung durch Fettbildung schützen.

Das Fett scheint ja überhaupt nicht nur Reservestoff, sondern auch Schutzmittel zu sein.

In diesem Sinne sind die Anhäufungen von Fett in den Samen und Sporen aufzufassen. So ist vermutlich auch das Fett in der Hefe zu verstehen.

Naegeli sagt, dass es manchmal zweifelhaft ist, ob die stärkere Fettbildung mehr von der guten Ernährung oder von der starken Respiration bedingt ist.

Versuche mit Bierhefe ergaben ihm bemerkenswerte Resultate.

Die natürliche Hefe, welche in der besten Nährlösung (Pepton und Zucker) bei niedriger Temperatur und spärlicher Respiration wächst, enthält nur 5 % Fett.

Kunsthefe, welche mit weinsaurem Ammoniak und Zucker im Brutkasten unter Durchleitung von Luft gezogen wurde, hatte bis zu 12½ % Fett.

Höhere Temperatur scheint günstig für die Fettbildung zu sein.

Ebenso reichliche Luftzufuhr.

O. Loew, der die Fettmengen sowohl bei Schimmel wie auch bei Hefen durch Wägung der Fettsäure (im wesentlichen aus Ölsäure bestehend) nach vorausgegangener Zerstörung der Zellmembran mittels Salzsäre bestimmte, erhielt folgende Mengen Fettsäure bei verschiedener Ernährung von Penicillium: Bei Ernährung mit einer 1 % Eiweiss und 2 % Zucker enthaltenden Nährlösung ergab sich ein Schimmel von 18,10 % Fettsäure[1]) binnen 52 Tagen. Ernte 2,984 g.

---

1) Fettsäuren in Prozenten des Schimmels ist hier wie in den folgenden Angaben gemeint.

Bei 1% Leuzin und 2% Zucker **17,66%** Fettsäure binnen 51 Tagen. Ernte 2,873 g.

Mit Pepton 1% und Leuzin 1% **14,83%** Fettsäure bei 55 tägiger Kultur. Ernte 1,101 g.

Mit Albumin 1% und Weinsäure 1% **12,22%** Fettsäure bei 52 tägiger Versuchsdauer. Ernte 1,124 g.

Mit Leuzin 1% **11,50%** Fettsäure bei 28 tägiger Versuchsdauer. Ernte 0,905 g.

Mit Asparagin 1% **7,06%** Fettsäure bei 56 tägiger Versuchsdauer. Ernte 0,795 g.

Bei Zucker **4,8%** und Salmiak **0,8%** **6,69%** Fettsäure bei 34 tägiger Versuchsdauer. Ernte 1,496 g.

Mit weinsaurem Ammoniak 1% und Weinsäure 1% **7,08%** Fettsäure bei 60 tägiger Versuchsdauer. Ernte 0,518 g.

Mit bernsteinsaurem Ammoniak 1% **11,11%** freie Fettsäure bei 48 tägiger Versuchsdauer. Ernte 0,534 g.

Mit weinsaurem Ammon 1% **6,67%** freie Fettsäure bei 56 tägiger Versuchsdauer. Ernte 0,308 g. (Fettbildung bei niederen Pilzen).

Das Fett erwies sich stets von einer kleinen Menge Cholesterin begleitet.

„Es scheint, als ob die Bildung beider Substanzen unter denselben Bedingungen zustandekomme, nämlich durch Zusammentreten von bei der Oxydation übrigbleibenden Resten."

„Möglicherweise hängt auch im Tierkörper die Entstehung beider aus fettfreien Nahrungsmitteln aufs innigste zusammen und vielleicht voneinander ab."

Angesichts der angeführten Resultate lässt sich vielleicht im allgemeinen sagen, dass Ernährungsmischungen, welche sonst gute Trockensubstanzvermehrungen ergeben, auch den besten Fettgehalt erzeugen.

Freilich ausnahmslos ist das nicht der Fall.

Denn die Nährlösung, welche 1% bernsteinsaures Ammoniak enthält, erzeugte nur 0,534 g Ernte, dabei aber doch 11,11% Fettsäure!

Die Fettsäuremengen waren zum Teil recht erheblich.

Eine noch viel bedeutendere Fettsäuremenge fand übrigens O. Loew bei einem anderen Versuch, bei welchem 15% Zucker (ausser etwas schwefelsaurem Ammon, Phosphat usw.) und etwas

freie Phosphorsäure geboten wurde, nämlich 13,13% Fettsäure (siehe unten).

Der an Fett reiche Schimmel war auch reich an Cellulose.

Die Fettmenge ist natürlich noch etwas grösser, als die Fettsäurequantität gefunden wurde.

Unter der Annahme, dass die Fettsäure grösstenteils Ölsäure ist, berechnet O. Loew aus 16,09% Fettsäure 18,50% neutrales Fett.

Die Ölsäurenatur der Fettsäure wurde von O. Loew nachgewiesen.

Nach neueren Angaben sollen zwei Säuren der Ölsäurereihe in der Hefe vorkommen: $C_{12}H_{22}O_2$ und $C_{18}H_3O_2$.

Auch Buttersäure wurde in kleiner Menge in der Hefe nachgewiesen (Hinsberg und Roos).

Neben Neutralfett wurden auch freie Fettsäuren in der Hefe vorgefunden, so Stearin- und Palmitinsäure.

Da über die Bedingungen der Fettbildung in Pflanzen wenig bekannt ist, sei hier noch auf einige Versuche O. Loew's über diesen Punkt hingewiesen (a. a. O. S. 305).

Es wurden Weinsäure und Zucker mit Albumin und Pepton bezüglich der Fettbildung in dem daraufgewachsenen Schimmel verglichen.

a) 500 g Wasser, 5 g weinsaures Ammon, 5 g Weinsäure;
b) 500 g Wasser, 50 g Rohrzucker, 0,5 g Phosphorsäure, 5 g salpetersaures Kali; nach mehreren Wochen wurden noch 2 g Salpetersäure zugesetzt;
c) 300 g Wasser, 15 g Rohrzucker, 3 g weinsaurss Ammon, 3 g Weinsäure;
d) 300 g Wasser, 3 g Pepton, 2 g Phosphorsäure;
e) 300 g Wasser, 3 g Albumin, 2 g Phosphorsäure.

Nach 2 Monaten ergab die Untersuchung:

bei a)	8,08% Fettsäure	. . .	0,540 g Ernte
b)	7,12% „	. . .	2,448 g „
c)	12,35% „	. . .	2,301 g „
d)	7,32% „	. . .	0,524 g „
e)	8,79% „	. . .	0,531 g „

Somit ergab die Mischung Zucker 5%, Ammontartrat 1%, Weinsäure 1% weitaus den grössten Fettgehalt.

Eine weitere Versuchsreihe sollte den Grad der Fettbildung bei steigendem Zuckergehalt der Nährlösung aufklären.

Der Zuckergehalt betrug 0,1, 0,5, 1, 5, 10 und 15 % in der Nährlösung (a—f).

Die Nährsalze waren jedesmal 0,03 % Ammonsulfat (also geringer N-Gehalt, 0,2 % Dicalciumphosphat, 0,03 % Magnesiumsulfat, 0,01 % Chlorcalcium.

Nach 6 Wochen wurden erhalten:

bei a) 0,210 g Ernte mit 15,84 % Fettsäure
b) 0,305 g „ „ 15,84 % „
c) 0,230 g „ „ ? „
d) 0,772 g „ „ 14,36 % „
e) 2,700 g „ „ ? „
f) 2,215 g „ „ 23,13 % „ (Cellulosegehalt an 5 %).

Somit hatte bis zu einem gewissen Grade der höhere Zuckergehalt der Nährlösung einen günstigen Einfluss auf den Fettgehalt des Pilzes. Freilich wurde bei f) auch viel mehr Zucker pro Einheit des Erntegewichtes verbraucht als bei a).

Nach völligem Verbrauch der Nährlösung tritt, wie Loew fand (bei einer weiteren Versuchsreihe), eine „Involution" des Schimmelpilzes ein; die dabei vor sich gehende Änderung der Zusammensetzung wurde studiert.

Frischer, auf einer aus Eiweiss (1 %) und Zucker (2 %) bestehenden Nährlösung gewachsener Schimmel wurde in kleine Stücke geschnitten und drei Viertel der Masse in verdünnte Phosphorsäurelösung von 1 %-Gehalt gelegt, während ein Viertel getrocknet und zur Analyse verwendet wurde; letzteres wog 1,456 g.

0,982 g gaben 0,158 Fettsäure = 16,09 %.

Da diese Fettsäure im wesentlichen Ölsäure ist, so berechnet sich hieraus = 18,50 % neutrales Fett.

0,474 g gaben 0,228 Pt = 6,84 % N.

Nach 4 Wochen war der der Involution überlassene Schimmel in eine lockere, weisse Masse verwandelt, der früher kompakte Rasen war in einzelne Fäden zerfallen und hatte nicht unerhebliche Mengen von Stoffen an die Flüssigkeit abgegeben, was aus der Bildung eines neuen Schimmelrasens an der Oberfläche hervorging. Dieser wurde abgenommen und vom alten Schimmel getrennt; letzterer, abfiltriert, gewaschen und getrocknet, wog nur noch 0,7475 g.

0,521 g gaben 0,229 Fettsäure = 43,9% oder 50,54% neutrales Fett,
0,2265 g gaben 0,043 Pt = 2,60% N.

Es ergibt sich also hieraus unter Verlust von Eiweiss eine starke Anhäufung von Fett.

Auch durch vergleichende Betrachtung verschiedener Organismen, namentlich Pilze, ist Naegeli (a. a. O. S. 290) zu einem Resultat über die Bedingungen der Fettbildung gelangt.

„Die Beziehungen der Fettbildung zur Respiration treten uns bei einem Überblick über die niederen Pilze sehr deutlich entgegen.

Die Schimmelpilze wachsen bloss bei Zutritt von freiem Sauerstoff und sind fettreich.

Die Bierhefe entwickelt sich bei sehr mangelhaftem Sauerstoffgenuss und ist meist fettarm.

Das gleiche gilt für die Spaltpilze.

Die an der Oberfläche der Nährflüssigkeit lebenden Schimmelpilze sind fettreicher als ihre eigenen untergetauchten Fäden und Zellen.

Zur Bildung der Sporen, welche viel Fett enthalten, ist freier Luftzutritt nötig.

Die Sprosspilze erzeugen, wie es scheint, ihre Sporen nur dann hervor, wenn sie, auf einem Substrat ausgebreitet, halb trocken liegen."

Selten fand Naegeli sporentragende Sprosspilze, wenn dieselben als Häute auf den (gegorenen) Flüssigkeiten schwammen, wobei die obere (cuticularisierte) Seite trocken ist.

Die Spaltpilze erzeugen, wie es Naegeli schien, ihre Sporen ebenfalls nie innerhalb einer Flüssigkeit, sondern nur in den oberflächlichen Decken, und zwar beobachtete Naegeli einige Male ganz bestimmt, dass in einer mehrschichtigen Decke bloss die Stäbchen und Fäden der obersten, unmittelbar an die Luft grenzenden Schicht sporentragend waren.

In Flüssigkeiten lebende Schimmelpilze bilden nur an den in die Luft sich erhebenden Hyphen fettreiche Dauersporen.

„Warum die Pilze zur Erzeugung von Fett gerade Sauerstoff bedürfen, bleibt vorerst noch eine offene Frage. Es gibt noch andere Beispiele, wo die Umwandlung von sauerstoffreicheren und sauerstoffärmeren Verbindungen in der organischen Welt nur unter Einwirkung von Oxydation vor sich geht. So entsteht beim Cuticularisierungs- oder Verkorkungsprozess der Wachsüberzug an der Oberfläche aus Cellulose (Zucker) nur bei Luftzutritt. So ist ferner

der freie Sauerstoff für die Ernährung der niederen Pilze gerade bei sauerstoffreichen Nährstoffen unentbehrlich."

Der Fettgehalt der Hefe ist in der Regel nicht hoch, er ist aber immer vorhanden.

Ebenso regelmässig wie Glykogen bildet die Hefe auch Fett, aber in geringerer Menge.

Das Fett der in lebhafter Entwicklung begriffenen Hefe beträgt 2—5% der Trockensubstanz. Man findet es in der Hefezelle in Form zahlreicher, meist kleiner Tröpfchen.

Über die Umstände, welche den Fettgehalt der Hefe bestimmen, wollen wir noch die Darlegungen in dem neuesten Buch über Hefe, „Euler und Lindner, Chemie der Hefe", S. 69 hören, ehe eigene Versuche angeführt werden.

„Die Umstände, welche den Fettgehalt der Hefezellen bestimmen, sind einerseits das Alter der Hefe, andererseits der Zugang an Nahrung und an Sauerstoff.

Bei Nahrungsmangel kann der Fettgehalt weit unter das normale Mass heruntergehen, bei reichlicher Zufuhr von Kohlehydraten und Stickstoff kann der Fettgehalt auf 10 nnd sogar 20% steigen.

Besonders sind es die alten Hefen, welche bisweilen abnorm hohen Fettgehalt aufweisen.

Der Sauerstoff befördert im allgemeinen die Fettbildung.

Wird die Luft vollständig abgeschlossen, so bleibt die Fettbildung überhaupt vollkommen aus.

Andererseits sind es gerade die Kahmhefen in der Oberfläche gärender Lösungen, welche besonders fettreich sind.

Die Rolle des Fettes in der Hefe entspricht wohl durchaus derjenigen dieser wichtigen Stoffgruppe in den Samen der höheren Pflanzen; es ist ein Reservestoff, welcher durch seinen hohen Verbrennungswert zur Erzeugung der Atmungsenergie von grossem Nutzen ist. Durch den relativen Reichtum an Kohlenstoff stellt das Fett ein ausserordentlich gutes und konzentriertes Brennmaterial dar, sofern nur die übrigen Bedingungen zu einer raschen Verbrennung gegeben sind. Ferner ist es ein Schutzmittel.

Von wesentlichem Einfluss ist ferner die Temperatur.

Bierhefen scheinen unter 15° C. zur Fettbildung überhaupt nicht fähig zu sein."

Das sind im wesentlichen die schon von Naegeli aufgefundenen Bedingungen der Fettbildung.

Im folgenden seien einige Versuche über Fettbildung bei Darbietung verschiedener Nährlösungen angeführt.

1.

Aqua destillata	200 g	
Presshefe (Münchener Brauerei)	10 g	(mit 26,8 % Tr.-S.)
Pepton	2 g	
Rohrzucker	10 g	
Monokaliphosphat	0,4 g	
Magnesiumsulfat	0,1 g	
Calciumchlorid	0,05 g	

Nach 3 Tagen hatte sich die Hefe gesetzt. Nun wurde die Hefe auf einem Filter gesammelt und gewaschen. Dann wurde dieselbe auf Filtrierpapier getrocknet.

Die Trockensubstanz betrug 3 g gegen 2,68 g ursprüngliche Trockensubstanz (es war eine an Trockensubstanz recht arme Hefe). Sie wurde fein gepulvert.

Dieselbe wurde mit Äther 1 Stunde lang extrahiert. Der Ätherrückstand betrug 0,03 g. Das macht 1 % der Trockensubstanz aus, also eine relativ geringe Menge Fett.

2.

Aqua destillata	200 g	
Presshefe (Münchener Brauerei)	10 g	(mit 26,8 % Tr.-S.)
Pepton	2 g	
Rohrzucker	10 g	
Glyzerin	1 g	
Monokaliphosphat	0,4 g	
Magnesiumsulfat	0,1 g	
Calciumchlorid	0,05 g	

Als die Hefe sich nach 3 Tagen abgesetzt hatte, wurde sie auf einem Filter gesammelt und gewaschen. Dann folgte das Trocknen.

Die Trockensubstanz betrug 3 g gegen 2,68 g ursprünglich. Nach einstündiger Ätherextraktion der feingepulverten Masse betrug der Ätherrückstand 0,04 g.

Das macht 1,25 % der Trockensubstanz, also wiederum eine recht unbedeutende Menge. Trotz bester Nährstoffe war die Hefe nicht fettreicher in nennenswertem Grade geworden.

3.

Aqua destillata	200 g	
Presshefe (Münchener Brauerei) .	10 g	(mit 26,8 % Tr.-S.)
Ammonsulfat	15 g	
Rohrzucker	10 g	
Monokaliphosphat	0,5 g	
Magnesiumsulfat	0,1 g	
Calciumchlorid	0,05 g	

Die nach 3 Tagen abgesetzte Hefe wurde auf einem Filter gesammelt und gewaschen, dann getrocknet.

Die Trockensubstanz betrug 2,95 g gegen 2,68 g ursprünglich. Nach einstündiger Ätherextraktion der feingepulverten Masse betrug der Ätherrückstand 0,07 g.

Das macht ungefähr 2,4 % Fett in der Trockensubstanz. Also wiederum eine über die gewöhnliche untere Menge des Fettes nicht viel hinausgehende Zahl.

Die zu den Versuchen 1 mit 3 verwendete Presshefe war von derselben (käuflich erworbenen) Presshefeportion, eine weitere ebenfalls 10 g betragende Portion wurde direkt an der Luft (auf Filtrierpapier ausgebreitet und) getrocknet. Sie ergab nur 2,68 Trockensubstanz.

Die angewandte Presshefe war also diesmal ziemlich arm an Trockensubstanz. Ihr Fettgehalt betrug nur 0,9 % der Trockensubstanz.

Der Zusatz von Pepton, oder Pepton und Glyzerin, hatte gegenüber dem gewöhnlichen Mineralversuch (mit Ammonsulfat als Stickstoffquelle) gar keinen Erfolg; im Gegenteil, letzterer lieferte etwas mehr Hefe. Auch das Fett stieg nicht.

In folgenden Versuchen wurden noch weiter organische Stoffe als Nährstoffe benutzt. Alle Versuche wurden mit Presshefe (Münchener Brauerei) angesetzt.

Als Nährstoffe wurden Monokaliphosphat, Magnesiumsulfat und Calciumchlorid in der vorher angegebenen Menge zugesetzt.

Die angewandte Hefemenge betrug je 5 g.

Das Wasser betrug 100 g.

Nach 3 Tagen wurde die Trockensubstanz und das Fett in derselben bestimmt:

a) Glutaminsäure (0,5 g) Rohrzucker (5 g) Glyzerin (1 g);
die Fettbestimmung ergab 0,025 g.

b) Glutaminsäure Rohrzucker (5 g) [Glyzerin (0,00 g)];
die Fettbestimmung ergab 0,02 g.

c) Harnstoff (0,5 g) Rohrzucker (5 g) Glyzerin (1 g);
die Fettbestimmung ergab 0,025 g.

d) Harnstoff Rohrzucker (5 g) [Glyzerin (0,00 g)];
die Fettbestimmung ergab 0,022 g.

e) Leuzin Rohrzucker (5 g) Glyzerin (1 g);
Ergebnis der Fettbestimmung 0,023 g.

f) Leuzin (0,5 g) Rohrzucker (5 g) [Glyzerin (0,00 g)];
die Fettbestimmung ergab 0,020 g.

g) Pepton (0,5 g) Rohrzucker (5 g) Glyzerin (1 g);
die Fettbestimmung ergab 0,021 g.

h) Pepton (0,5 g) Rohrzucker (5 g) [Glyzerin (0,00 g)];
Ergebnis der Fettbestimmung 0,020 g.

i) Asparaginsäure (0,5 g) Rohrzucker (5 g) Glyzerin (1 g);
die Fettbestimmung ergab 0,020 g.

k) Asparaginsäure (0,5 g) Rohrzucker (5 g) [Glyzerin (0,0 0g)];
Ergebnis der Fettbestimmung 0,015 g.

l) Asparagin (0,5 g) Rohrzucker (5 g) Glyzerin (1 g);
die Fettbestimmung ergab 0,022 g.

m) Asparagin (0,5 g) Rohrzucker (5 g) [Glyzerin (0,00 g)];
Ergebnis der Fettbestimmung 0,021 g.

n) Tyrosin (0,5 g) Rohrzucker (5 g) Glyzerin (1 g);
die Fettbestimmung ergab 0,019 g.

o) Tyrosin (0,5 g) Rohrzucker (5 g) [Glyzerin (0,00 g)];
Ergebnis der Fettbestimmung 0,018 g.

Somit hat sich in keinem der Versuche eine nennenswerte Fettmenge ergeben, niemals über 2% der Trockensubstanz.

Die Natur des Hefefettes wurde schon von O. Loew (1879) dahin bestimmt, dass in demselben Ölsäure enthalten ist (ferner immer eine kleine Beimengung von Cholesterin.

Nach den Mitteilungen von Euler und Lindner (a. a. O. S. 70) besteht es teils aus freien Fettsäuren, teils aus Neutralfett.

Von freien Fettsäuren wurden Stearin- und Palmitinsäure gefunden.

Nach Hinsberg und Roos (H. 38, 1) kommen zwei Säuren der Ölsäure vor: $C_{12}H_{22}O_2$ und $C_{18}H_{34}O_2$.

Auch Buttersäure wurde in kleiner Menge im Hefefett nachgewiesen.

Über die Physiologie des Hefefettes sagt Euler folgendes:

Werden Fette in Hefe gespalten, so muss neben den freien Säuren auch Glyzerin auftreten, und dies ist wirklich der Fall.

„Nun wurde von Buchner und Meisenheimer im Hefepressaft bedeutend mehr Glyzerin gefunden, als der gleichzeitig vermehrenden Menge freier Fettsäuren entsprach.

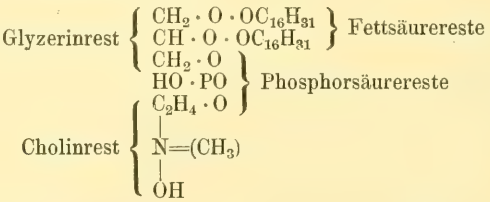
Die genannten Forscher sind daher der Ansicht, dass die Hauptmenge des bei der Gärung auftretenden Glyzerins nicht dem Fett entstammt, sondern aus den Spaltprodukten des Zuckers entstanden ist, und es ist a priori wahrscheinlich, dass das Glyzerin durch Reduktion des Dioxyacetons oder Glyzerinaldehydes entsteht. Einen Beweis hat kürzlich M. Oppenheimer (H. 89, 63) erbracht."

Dass diese Ansicht noch stark hypothetischer Natur ist, wurde schon oben bei den Ernährungsversuchen mit Glyzerin dargetan.

Es steht ja auch kaum etwas im Wege, den Mehrgehalt an Glyzerin dadurch zu erklären, dass die frei gewordene Fettsäure rascher verbraucht wird als das Glyzerin.

Auch ein Lezithin wurde in der Hefe von Hoppe-Seyler nachgewiesen.

1903 wurde es von Sellmayr untersucht und als Dipalmitylcholinlezithin bezeichnet (Euler a. a. O. p. 71):



Hinsberg und Roos (H. 42, 189) wollen im Hefelezithin auch ungesättigte Säuren nachgewiesen haben.

Nach Koch (H. 37, 183) steht das Hefelezithin dem Kephalin aus dem Gehirn nahe (Euler a. a. O. S. 7.)"

Ein Ausblick auf den Fettgehalt am Organismus dürfte hier noch interessieren.

Neucki und Schäfer haben bei Fäulnisbakterien 6—7 % Fett in der Trockensubstanz gefunden (Ber. d. d. chem. Gesellsch. Bd. 12).

Bovet fand bei Bac. erythematis nodosi 8,97 % Fett.

Kappes fand bei Bac. prodigiosus 4,83 % Fett (Koch's J.-B. f. Gär.-Org. 1890).

Hammerschlag bestimmt das Fett bei Tuberkelbazillen zu 26,2—28,2 % (in Klin. Med. Bd. 91).

Dyierygowski und Rekowski fanden bei Diphteriebazillen nur 1,62 % Fett vor (Koch's J.-B. 1892).

Freilich hat auch die Ernährung einen grossen Einfluss.

Cramer (Arch. Hyg. Bd. XVI) hat bei verschiedener Ernährung von Spaltpilzen folgende Werte für Ätherextrakt erhalten:

	auf 1 % Pepton	auf 5 % Pepton	auf 5 % Traubenzucker
Pfeiffers Bazillus . .	17,7	14,63	24,0 %
Wasserbazillus . . .	16,9	17,83	18,4 %
Pneumoniebazillus . .	10,3	11,28	22,7 %
Rhinosklerombazillus .	11,1	9,06	20,0 %

Man sieht, dass die Kohlehydraternährung recht günstig für die Fettbildung ist.

Das dürfte vielleicht ein Fingerzeig sein auch für die Erzielung höherer Fettgehalte bei Hefen.

Für Rotzbazillen wird von Schweinitz und Dorset (Journ. Americ. chem. Soc. Vol. XVII) ein Fettgehalt von 39,29 % angegeben, für Tuberkelbazillen in Bouillon gezüchtet 37,57 %.

Lyons fand (Arch. Hyg. Bd. XXVIII), dass bei steigendem Traubenzuckergehalt des Substrates eine Vermehrung des Fettgehaltes eintritt.

Das Maximum wird aber schon bei 5 % Glykose erzeugt.

Der Fettgehalt der Bakterien ist manchmal ziemlich bedeutend.

Die grossen Schwankungen je nach der Ernährungsweise sind gegenüber den Beobachtungen bei Hefe, wo die Ernährung, d. h. die Art der Nährmischung zunächst keinen Einfluss aufwies, recht bemerkenswert.

Vielleicht lässt sich auch bei Hefe noch ein Ernährungsmodus finden, bei welchem die gebotenen Nährstoffe Einfluss haben auf die Fettmenge.

Weit übertroffen werden die Pilze und wohl die Kryptogamen überhaupt in bezug auf Fettgehalt von den Samen vieler Phanerogamen. Nach König, Nahrungs- u. Genussmittel enthalten:

	Rohfett	im Mittel Rohfett
Rapssamen (Brassica napus)	35—50 %	42,23 %
Rübsamen (Brassica rapa oleifera) . . .	22—41 %	33,53 %
Ölrettich (Raph. sat. oleiferus)	30—66 %	—
Mohn (Papaver somniferum)	23—55 %	40,70 %
Hanf (Cannabis sativa)	31—33 %	32,58 %
Madie (Madia sativa, Ölmadie)	—	38,44 %
Leindotter (Camelina sativa)	—	29,86 %
Sonnenblumen (Helianthus annuus) . .	—	32,26 %
Walnusskerne (Juglans regia)	—	57,43 %
Haselnusskerne (Corylus Avellana) . . .	—	62,20 %
Süsse Mandeln (Amygdalus comm.) . .	—	53,02 %
Bucheln (Fagus silvatica)	—	18,26 %
Sesam (Sesamum orientale)	—	45,60 %
Candelnuss (Aleurites triloba)	—	61,74 %
Rizinussamen (Ricinus communis) . . .	—	51,37 %
Palmkerne (Elaiis guineensis)	—	48,75 %
Erdnuss (Arachis hypogaea)	—	45,80 %
Baumwollsamen, nicht entschält	—	19,91 %
Baumwollsamen, entschält	—	23,33 %
Kokosnuss (Cocos nucifera, Samenschale)	—	67,00 %
Paranüsse (Bertholletia excelsa)	—	67,65 %
Rosskastanien (Aesculus Hippocast.) . .	—	5,14 %

Wir sehen aus dieser Zusammenstellung, dass die Samen der genannten Pflanzen den Pilzen und besonders der Hefe meist weit im Fettgehalt überlegen sind.

Es kommt bei dieser Sache offenbar sehr viel auf die natürliche Veranlagung der Pflanze zur Fettbildung an.

Andere Pflanzen lagern kein Fett in den Samen ab, sondern Stärke.

Fett sowohl wie Stärke der Samen werden vermutlich aus dem anfänglichen Eiweissgehalt der Samen gebildet. Entstehung von Fett und Kohlehydraten aus Eiweiss möglich (O. Loew).

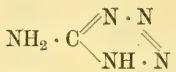
Nach Russow kommt auch in den meisten Holzpflanzen während der Winterruhe eine mehr oder weniger reichliche Bildung von Fett auf Kosten des Stärkevorrates zustande (Dorpat, Naturf. Ges. Bd. 6).

Die Linde (ein weichholziger „Fettbaum", im Gegensatz zu dem hartholzigen „Stärkebaum" Eiche) soll nach A. Fischer (Jahrb.

f. wissensch. Bot. Bd. 22) während des Winters 9—10 % Fett haben in ihrem Holze. In der Stamm- und Wurzelrinde von Juglans cinerea sogar 50 % Fett (Truman).

5. Verhalten einiger Stickstoffverbindungen gegen Hefe und andere Mikroorganismen.

Eine von Thiele (Liebig's Annalen 270, 55) dargestellte neue Stickstoffsubstanz, die Aminotetrazotsäure, hat folgende Formel:



Sie hat ringförmige Bindung der Stickstoffatome.

Ob dieser Körper als Stickstoffnahrung von Hefe und anderen Pilzen gebraucht werden kann, ob er etwa giftig ist, wurde vom Verfasser untersucht. Anderweitige Forschungen hierüber sind dem Verfasser nicht zur Kenntnis gekommen.

Da die Aminotetrazotsäure zu 1 : 85,25 in Wasser löslich ist, so kann man leicht physiologisch wirksame Lösungen von ihr herstellen.

Zunächst sollte die eventuelle Giftwirkung ausgeprobt werden.

Versuch a. (Kontrollversuch.)

Gestandenes Wasser.

In das Wasser wurden Algen verschiedener systematischer Zugehörigkeit sowie Infusorien- und Copepodenlarven gebracht. Sie waren alle zusammen in einer seit Jahren stehenden Algenkultur enthalten.

Sehr bald zeigte sich eine kräftige Assimilation beim Stehen des Versuches an der Luft.

Dieselbe dauerte tagelang an, oder richtiger gesagt, sie stellte sich jeden Tag von neuem ein, wenn der Tag anbrach; es wurde viel Sauerstoff entwickelt durch Zersetzung der Luftkohlensäure. Alle eingesetzten Organismen waren nach 3 Tagen noch am Leben.

Versuch b.

Gestandenes Brunnenwasser mit 1 %iger Aminotetrazotsäure.

Hier unterblieb die Gasentwicklung.

Keine Gasentwicklung, keine Stärkebildung trat ein.

Offenbar hatte die Aminotetrazotsäure von 1 % das assimilierende Plasma geschädigt.

Durch mikroskopische Untersuchung erkannte ich, dass Conferven-, Oszillarien-, Nostoc-, Infusorien-, Copepodenlarven abgestorben waren.

Conferva hatte die grüne Farbe verloren, war weiss geworden.

Versuch c.

Gestandenes Brunnenwasser mit 0,1 % jener Säure.

Die Assimilation der Kohlensäure schien hier, auch nach 2 Tagen, nicht unterdrückt zu sein.

Es war Gasentwicklung zu bemerken. Die grüne Farbe der Algen war unverändert erhalten.

Hingegen konnte ich nirgends eine Beweglichkeit an den Infusorien und anderen kleinen Tierchen bemerken; dieselben waren also vermutlich abgestorben.

Die Aminotetrazotsäure ist somit für Algen ein Gift mittlerer Stärke, sie tötet dieselben bei der Verdünnung 0,1 % binnen 2 Tagen nicht.

Tiere sind empfindlicher gegen jene Substanz.

Nach diesen Vorversuchen schien mir die Aussicht, die Aminotetrazotsäure als Stickstoffnahrung für Pflanzen, speziell für Pilze, verwenden zu können, gering zu sein.

Immerhin stellte ich noch einige Versuche mit Hefe an (bei 20—25° C.).

Versuch A. (Kontrollversuch.)

Destilliertes Wasser	100,0 g
Maltose (chemisch rein)	5,0 g
Ammonsulfat	0,5 g
Magnesiumsulfat	0,1 g
Monokaliphosphat	0,2 g
Presshefe von 0,31 % Trockensubstanz .	1,0 g

Nach 36 stündiger Versuchsdauer waren an der Hefe zahlreiche Sprossungen wahrzunehmen.

Die Trockensubstanz hatte allerdings nur wenig, nämlich bis auf 0,35 g zugenommen, was vielleicht auf die kurze Versuchsdauer zurückzuführen ist.

Die Gärung war kräftig; nach 24 Stunden trat schon Klärung ein.

Die Hefe hatte also alle Zeichen des Lebens und der ungestörten Funktionierung ihrer Organe an sich.

Versuch B.

Aqua destillata	100,0 g
Maltose (chemisch rein)	5,0 g
Aminotetrazotsäure	**0,1** g
Magnesiumsulfat	0,1 g
Monokaliumphosphat	0,2 g
Presshefe von 0,31 % Trockensubstanz	1,0 g

Bald trat Gärung ein.

Nach 24 Stunden war die Flüssigkeit geklärt und von angenehmem Gärungsgeruch.

Zymase und Maltase waren also aktiv trotz der Aminotetrazotsäure.

Die mikroskopische Untersuchung ergab, dass nirgends Sprossungen aufgetreten waren, also war die Teilungsfähigkeit unterdrückt.

Eine Assimilation schien auch nicht eingetreten zu sein. Die Trockensubstanzbestimmung ergab nur 0,27 g.

Versuch C.

Aqua destillata	100,0 g
Maltose (chemisch rein)	5,0 g
Aminotetrazotsäure	**0,5** g
Magnesiumsulfat	0,1 g
Monokaliphosphat	0,2 g
Presshefe von 0,31 % Trockensubstanz	1,0 g

Die Gärung trat wie bei den vorausgehenden Versuchen ein; nach 24 Stunden schien die Flüssigkeit geklärt, die Hefe abgesetzt; ein angenehmer Gärungsgeruch machte sich geltend.

Zymase und Maltase waren also durch 0,5 % Aminotetrazotsäure nicht unwirksam geworden.

Unter dem Mikroskop zeigte sich keine Sprossung. Der Inhalt der Zellen war stärker lichtbrechend geworden, die Vakuole waren gross.

Die Trockensubstanzbestimmung ergab 0,23 g; es war also keine Assimilation eingetreten.

Folgende Versuche sind mit reinem Rohrzucker (statt Malzzucker) angestellt:

Versuch D. (Kontrollversuch mit NH_3 als N-Quelle.)

Aqua destillata	100,0 g
Rohrzucker (chemisch rein)	5,0 g
Ammonsulfat	0,5 g
Magnesiumsulfat	0,1 g
Monokaliphosphat	0,2 g
Presshefe von 0,31% Trockensubstanz .	1,0 g

Nach dreitägiger Versuchsdauer ergab die Trockensubstanzbestimmung 0,43 g, also eine beträchtliche Zunahme. Es ist ja auch lange bekannt, dass Ammonsalze als N-Quelle dienen können.

Die Gärung war normal eingetreten.

Unter dem Mikroskop zeigten sich zahlreiche Sprossungen an den Hefezellen.

Versuch E.

Aqua destillata	110,0 g
Rohrzucker (chemisch rein)	5,0 g
Aminotetrazotsäure	0,1 g
Magnesiumsulfat	0,1 g
Monokaliphosphat	0,2 g
Presshefe von 0,31% Trockensubstanz .	1,0 g

Nach 24 Stunden noch lebhafte Gärung.

Nach 32 Stunden hatte die Gärung aufgehört, die Flüssigkeit war klar geworden.

Unter dem Mikroskop zeigte sich am Schluss des Versuches, also nach 3 Tagen, nirgends Sprossung.

Die Trockensubstanzbestimmung ergab 0,31 g.

Es war also keine Vermehrung der Trockensubstanz eingetreten.

Versuch F.

Aqua destillata	100,0 g
Rohrzucker (chemisch rein)	5,0 g
Aminotetrazotsäure	0,5 g
Magnesiumsulfat	0,1 g
Monokaliphosphat	0,2 g
Presshefe von 0,31% Trockensubstanz .	1,0 g

Die Gärung trat bald ein und nahm den gewöhnlichen Verlauf.

Nach 3 Tagen war die Flüssigkeit klar.

Dieselbe hatte einen angenehmen Gärungsgeruch.

Die Trockensubstanz betrug nach dieser dreitägigen Versuchsdauer 0,30 g; also war keine Vermehrung derselben eingetreten.

Unter dem Mikroskop war keine Sprossung sichtbar.

Somit ergibt sich aus den Versuchen A—F, dass die Hefe, wenn sie Aminotetrazotsäure als einzige Stickstoffnahrung erhält, niemals ihre Trockensubstanz vermehrt, obwohl sie gesund bleibt.

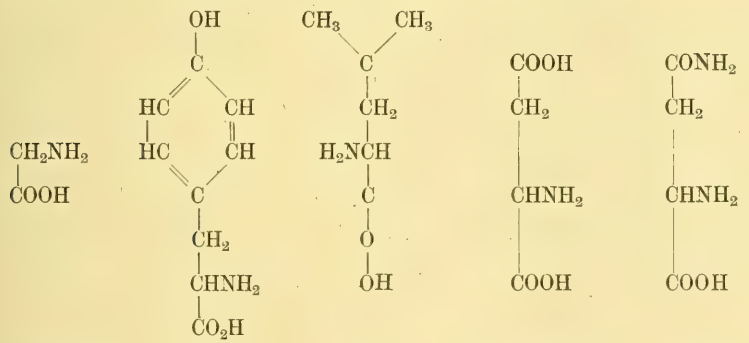
Dabei sind aber die Versuche so eingerichtet worden, dass eine Ernährung, wenn überhaupt möglich, leicht eintreten konnte.

Es war Gärung da infolge der Anwesenheit eines gärfähigen Zuckers.

Die Gärung lieferte Energie für die Assimilationsleistung und brachte zugleich die Hefezellen in immerwährende Berührung mit frischer Lösung.

Das negative Resultat ist also auf die Unfähigkeit der Hefe, Aminotetrazotsäure als Stickstoffnahrung zu verwenden, zurückzuführen.

Andere organische Stickstoffquellen wurden vom Verfasser vor kurzem geprüft und mit schwefelsaurem Ammoniak verglichen, nämlich Glykokoll, Tyrosin, Leucin, Asparaginsäure, Asparagin, Pepton. Es sind alles Aminokörper:



Glykokoll Tyrosin Leucin Asparaginsäure Asparagin

Mit all diesen Stoffen wurden Ernährungsversuche an derselben Hefe und unter gleichen Umständen aufgestellt; die Amide waren jedes für sich die einzige gebotene Stickstoffquelle (Chem.-Ztg. 1916).

Es zeigte sich, dass Pepton weitaus am besten war, dann folgten der Reihe nach Asparagin, Asparaginsäure, Leucin, Tyrosin, Glykokoll.

Fleischalbumose hatte gar keinen Erfolg, weil sie nicht eindrang (s. nachher).

Versuche über Pepton, Asparagin, Tyrosin, Glykokoll, Harnstoff, Ammoniak als Stickstoffnahrung.

Schon Naegeli und Loew haben ausfindig gemacht, dass Ammoniak als Stickstoffnahrung für Hefe brauchbar sei, Salpeter nicht.

Vier Flaschen wurden mit je 0,732 g Trockensubstanz entsprechender Hefemenge, also ca. 2,196 g Presshefe + 9 % iger Zuckerlösung (zuerst 200 ccm, dann auf 400, schliesslich auf 800 erhöht) + 0,035 % K_2HPO_4 + 0,006 % $MgSO_4$ + 0,0015 % $CaCl_2$ beschickt.

Flasche *a* erhielt 0,47 % Ammontartrat + 0,005 % Ammonsulfat,
„ *b* „ keine Stickstoffquelle,
„ *c* „ Natronsalpeter (den 0,47 % Ammontartrat äquivalent),
„ *d* „ Calciumsalpeter.

Nach 10 Tagen:

bei *a*	2,836 g	Ernte	0,2011 g	absolute Menge	Stickstoff,
b	0,856 g	„	0,0348 g	„ „	„
c	0,880 g	„	0,0377 g	„ „	„
d	0,970 g	„	0,0516 g	„ „	„
	ursprüngliche Hefe . .		0,0680 g	„ „	„

Eine Zunahme an Eiweisskörpern hatte nur bei *a*, wo der Stickstoff in Form von Ammoniak dargeboten wurde, stattgefunden (a. a. O.).

Während Nitrate durch Sprosshefe nicht verändert werden, erfahren sie durch Spaltpilze bekanntlich verhältnismässig rasch eine Reduktion zu Nitriten und schliesslich zu Ammoniak (Naegeli und Loew a. a. O.).

Eine Nährlösung von der Zusammensetzung:

Wasser	200,0 g
Dikaliumtartrat . . .	5,0 g
Natriumnitrat	2,0 g
$MgSO_4$	0,08 g
$CaCl_2$	0,02 g
K_2HPO_4	1,0 g

wurde in einen 500—600 ccm fassenden Kolben gebracht, dieser mit doppelt durchbohrtem Kautschukpfropfen versehen und von Zeit zu Zeit Luft, welche konzentrierte Schwefelsäure passiert hatte, durch

den Kolben gesaugt. Eine Aussaat von Spaltpilzen wurde nicht gemacht; diese entwickelten sich bald aus den aus der Luft ursprünglich in die Lösung gelangten Keimen und vermehrten sich anfangs ziemlich rasch.

Die Reaktion wurde bald entschieden alkalisch, und schon nach 2 Wochen wurde eine nicht unbeträchtliche Reaktion auf salpetrige Säure mit Jodkaliumstärkekleister nach dem Ansäuern erhalten.

Nach 8 Wochen wurde die gebildete Pilzmasse abfiltriert; sie wog 0,113 g.

Allein trotz dieser verhältnismässig geringen Masse war der grösste Teil des Tartrats von den Pilzen zu Carbonat oxydiert worden, während andererseits die Salpetersäure teils zu salpetriger Säure, teils zu Ammoniak reduziert worden war, welch letzteres sich als Carbonat in der Flüssigkeit vorfand.

Hefepilze haben diese Fähigkeit, Salpetersäure zu Ammoniak zu reduzieren, nicht. Sie müssen mit N-Quellen ernährt werden, welche das N als NH_2 enthalten, wie Pepton, Asparagin, Harnstoff usw.

Meine Versuche wurden in der Weise angestellt, dass reiner Rohrzucker (grosskristallisiert) als Kohlenstoffnahrung gereicht wurde; ein grosser Teil derselben wurde natürlich vergoren (nach vorausgehender Inversion). Die zu prüfende Stickstoffsubstanz wurde (in möglichst reinem Zustande) als einzige Stickstoffnahrung in der Nährflüssigkeit aufgelöst. Ausserdem wurden alle zur ausgiebigen Hefeernährung nötigen Mineralsubstanzen in Form chemisch reiner Substanzen zugesetzt.

Die Menge der Nährflüssigkeit und der einzelnen Nährsubstanzen wurde so gewählt, dass die Hefe Überfluss vorfand und während der ganzen Versuchsdauer — 48 Stunden — in besten Ernährungsverhältnissen stand.

Die Temperatur war die günstigste für Assimilation und Vermehrung, nämlich 25° C.

Das Licht wurde ausgeschlossen, weil Pilze meist bei Licht schlechter gedeihen als in der Dunkelheit.

Die Versuchsflaschen wurden in einem auf 25° C. geheizten, gut verschlossenen Schrank aufgestellt.

Als Aussaatmenge wurde gewöhnlich 1 g Presshefe genommen; die Trockensubstanz derselben wurde an einer besonderen Portion zu Anfang der Versuche bestimmt.

Die schliesslich vorhandene Hefe wurde auf einem Filter gesammelt und ausgewaschen, dann bei 80—100° C. so lange getrocknet, bis Gewichtskonstanz eintrat.

Die Kombination:

Fleischpepton (2,5 %) + Rohrzucker (10 %)
ergab 163 % Trockensubstanzzunahme;
Fleischpepton (2,5 %) ohne Zucker, mit Luftdurchleitung,
ergab 152 % Trockensubstanzzunahme;
Somatose (Fleischalbumose) (0,25 %) + Rohrzucker (5 %)
ergab 10,5 % Trockensubstanzabnahme;
Asparagin (2,5 %) + Rohrzucker (5 %)
ergab 96,8 % Trockensubstanzzunahme;
Asparaginsäure (0,25 %) + Rohrzucker (5 %)
ergab 56,2 % Trockensubstanzzunahme;
Leucin (0,25 %) + Rohrzucker (5 %)
ergab 82,0 % Trockensubstanzzunahme;
Tyrosin (0,25 %) + Rohrzucker (5 %)
ergab 54,4 % Trockensubstanzzunahme;
Glykokoll (0,25 %) + Rohrzucker (5 %)
ergab 19,4 % Trockensubstanzzunahme;
Harnstoff (0,25 %) + Rohrzucker (5 %)
ergab % Trockensubstanzzunahme;
Ammoniak + Rohrzucker
ergab % Trockensubstanzzunahme.

Das völlige Versagen der Fleischalbumose liegt zweifellos darin, dass dieselbe durch die Plasmamembran (vielleicht schon durch die Zellhaut) nicht einzudringen vermag; sie ist schwer diosmierbar.

Der ausnehmend gute Erfolg mit Pepton hat wohl nicht in der grösseren Konzentration seinen Grund; denn so hohe Konzentrationen sind eher ungünstig, und 0,25 % sind wohl genug, um der Zelle so viel Närstoff zu liefern, als sie verarbeiten kann. Auch hat ja das Asparagin, das ebenfalls zu 2,5 % geboten wurde, keinen entsprechend höheren Ertrag geboten.

Vielmehr ist zu glauben, dass das Pepton eine vortreffliche Stickstoffquelle ist; es vermag ja ausserdem auch C-Nahrung zu liefern, wie aus dem zuckerfreien zweiten Peptonversuch hervorgeht.

Es kommt mir auch nicht wahrscheinlich vor, dass, wie von mancher Seite behauptet wird, das Pepton nur desswegen eine so

vortreffliche Nahrung für Hefe sei, weil es reichlich Aminosäuren als Verunreinigung enthält.

Denn sonst müssten ja die Aminosäuren, allein angewendet, bessere Ernährungsresultate ergeben.

Ferner sieht man ja auch an dem Somatoseversuch, welch geringen Ausschlag die Verunreinigungen geben, die doch in der Somatose vermutlich auch vorhanden sind.

Ausser dem schon erwähnten Asparagin hat auch das Leucin einen höheren Ertrag an Trockensubstanz (nach dem Pepton) gegeben.

Glykokoll ist am wenigsten günstig.

Es ist nicht leicht zu sagen, worauf die Unterschiede beruhen.

Euler gibt an (Chemie der Hefe S. 232), dass die N-Quelle um so brauchbarer sei, je leichter und vollständiger sie ihren Stickstoff in Form von Ammoniak an die Hefe abgeben kann.

Freilich fehlt uns die Einsicht, wie leicht oder wie schwer der Stickstoff als NH_2 aus diesen Verbindungen abgegeben wird, zumal hier nicht die rein chemische Abspaltungsarbeit, sondern die physiologische in Betracht kommt.

Als brauchbar zur N-Ernährung der Hefe werden ausser den schon erwähnten N-Verbindungen noch angegeben: Glutamin, Adenin, Alanin, Valin sowie die übrigen Mono-Aminosäuren, welche bei der enzymatischen Eiweissspaltung entstehen (Hefe kann von den Selbstverdauungsprodukten anderer Hefezellen leben).

„Die reinen Säureamide, wie Azetamid und Benzamid, sind viel weniger geeignet.

Eine Ausnahme scheint Formamid zu machen, welches seinen Stickstoff leicht in Form von Ammoniak abspaltet (nach Watermann, Holl. Beitr. z. Mikrobiol. Bd. 2. 1913).

Harnstoff, das Diamid der Kohlensäure, ist nach Lindner eine ziemlich gute Stickstoffquelle für Hefe.

Nach Thomas wird der Harnstoff in 10%iger Zuckerlösung nur wenig, dagegen in 20%iger sehr gut ausgenutzt“ (Euler, a. a. O. S. 234).

An den Harnstoff knüpft sich in neuester Zeit noch ein besonderes Interesse, wegen der Massendarstellung der Hefe zu Futterzwecken.

Da derselbe wohl die billigste Stickstoffquelle ist, wenn er als Harn angewendet wird, und dieser ausserdem noch wertvolle Nähr-

salze enthält, so ist der neuestens eingeschlagene Weg zur Gewinnung von Hefe wohl gangbar, wenn die Landwirtschaft nicht auch auf diesen Stoff noch die Hand legt.

In München freilich wird die gesamte Harnstoffausscheidung bis jetzt in den Fluss geleitet, dasselbe geschieht wohl auch in manchen anderen grossen Städten.

6. Schädliche Einwirkungen auf Hefe.

Kälte.

Brauereipresshefe gefriert beim Liegen in kalter Luft ein und wird zu einer eisharten Masse. Bei einem von mir angestellten Versuche genügte eine einzige (— 15° C.) kalte Winternacht, um das Gefrieren der vor dem Fenster, in einer bedeckten Schale liegenden Presshefe zu bewirken.

Langsam in einem fast ungeheizten (+ 7° C.) Zimmer aufgetaut, zeigte die Hefe ein schmieriges Anfühlen; in Gär- und Nährlösung (Zucker und Pepton usw.) erfolgte bei 20° C. zunächst weder Gärung noch Wachstum. Nach 24 Stunden allerdings war etwas Gärgeruch und einige Gasblasen wahrzunehmen. Unter dem Mikroskop waren nun zahlreiche frische Sprossverbände aufzufinden. Also war die Vernichtung der Wachstums- und Gärfähigkeit binnen 24 Stunden bei — 13° R. nicht ganz eingetreten. Die Hefe rief allerdings nicht sofort Gärung hervor und wuchs nicht sofort weiter, sondern musste sich in der Gär- und Nährlösung offenbar erst erholen. Freilich erlosch dann Gärung und Wachstum ziemlich bald.

Ein weiterer Aufenthalt vor dem Fenster (im Dezember), wobei allerdings die Temperatur rasch stieg und eine Lufttemperatur von + 10° C. infolge Föhnwindes eintrat, vermochte die Hefe nicht ganz zu töten.

Nach 4 Wochen trat beim Verbringen der Hefe in Gär- und Nährlösung noch Gärung (freilich mit Verzögerung) ein; nach fünftägiger Vergärung ergab die mikroskopische Untersuchung, dass zwar die Hefe meist abgestorben war, aber doch noch stellenweise gesprosst hatte. Als lebende Pilze waren dann hauptsächlich Bakterien und Schimmelpilze anwesend.

Demnach scheint die Bierhefe gegen Kälte ziemlich widerstandsfähig zu sein, wenn sie in dieser Hinsicht auch von anderen Pilzen übertroffen wird.

Nach älteren Versuchen von v. Schuhmacher bleibt Hefe sogar bei einer Abkühlung auf — 113° C. noch teilweise am Leben.

Sogar eine wochenlange Abkühlung auf die Temperatur der flüssigen Luft setzt nach Macjadyen und Rowland das Gärvermögen der Hefe nicht wesentlich herab.

Pictet und Young fanden bei einer zwanzigstündigen Abkühlung auf — 130° C. die Hefe vollständig abgetötet (aus Euler, Chemie der Hefe S. 302).

Das Minimum des Hefewachstums liegt bei 0—6° C., das Optimum bei 28—34° C. (Pedersen).

Austrocknen.

Wenn man Presshefe in einem warmgeheizten Zimmer auf Papierunterlage auf einem Tische ausbreitet, so verliert sie rasch ihren Wassergehalt, weil sie einen ungemein feinporösen Körper darstellt, wie er sonst selten existiert. Die Hefezellen sind ja bekanntlich so klein, dass man sie in einer Reibschale nicht zerreiben und in einem Papierfilter erst nach längerem Filtrieren (Verstopfung der Poren) zurückhalten kann).

Binnen kurzer Zeit (in 3 Tagen) ist die Hefe völlig trocken und hart geworden, ohne irgendwelche Zersetzungserscheinungen während des Austrocknens aufzuweisen.

Durch Erhitzen zur Beschleunigung des Austrocknens könnten die Fermente abgetötet werden, was doch in manchen Fällen vermieden werden soll.

Durch das Austrocknen auf Filtrierpapier bei gewöhnlicher Temperatur wird die Hefe (Presshefe) abgetötet, aber nicht auch die Fermente derselben.

Ich bemerkte beim Ansetzen der 3 Tage lang in warmer Luft gelegenen und völlig trockenen Hefe mit Rohrzuckerlösung eine ziemlich kräftige Gärung.

Eine Portion Hefe liess ich dann noch weitere 8 Tage, eine andere noch weitere 8 Wochen in trockener, sehr warmer Zimmerluft liegen.

Beide wiesen dann beim Ansetzen mit Rohrzuckerlösung Gärungserscheinungen auf, erstere stärker als letztere.

Der Geruch, welcher von ersterer Gärungsflüssigkeit ausging, war ein angenehmer kräftiger Gärungsgeruch; die entwickelte Kohlensäure hatte starke Schaumbildung hervorgerufen.

Auch in der Flüssigkeit mit der 8 Wochen lang getrockneten Presshefe war weingeistiger Geruch und auch ziemlich kräftige Schaumbildung wahrzunehmen.

Die mikroskopische Untersuchung lehrte, dass letztere Hefe ganz abgestorben war, wie an dem granulierten Aussehen und an dem Fehlen von Sprossverbänden und frischen Sprossungen zu erkennen war.

Trotz dreitägigem Liegen in der Rohrzuckerlösung hatte sich keine Hefenzelle angeschickt, neue Sprossungen zu treiben, alle Zellen lagen isoliert, das heisst unverbunden nebeneinander.

Die Hefe, welche nur 8 Tage lang trocken gelegen war, zeigte nach zweitägigem Aufenthalt in Rohrzuckerlösung manche frische Sprossung, aber doch in der grossen Mehrzahl abgestorbene, nicht sprossende Zellen.

Die Gärkraft hingegen war, wie schon erwähnt, selbst nach 8 Wochen noch vorhanden, wenn auch schwächer.

Wie lange es dauern würde, bis die Gärkraft gänzlich schwindet, wurde nicht ausprobiert; wie ich vermute, jahrelang.

Aus der Vergärung von Rohrzucker geht auch hervor, dass das Hefeinvertin beim Austrocknen nicht zugrunde ging (auch mit Fehling-Lösung wurde dies festgestellt.

Anders freilich liegt die Sache mit dem malzzuckerspaltenden Enzym, nämlich der Maltase. Die Maltase wird durch das Austrocken der Hefe unwirksam; denn Malzzucker wird dann nicht mehr vergoren.

Auch unterbleibt dann die Reduktion einer schwach essigsauren Kupferlösung, welche von Dextrose zu Kupferoxydullösung reduziert wird.

Auch die tryptischen und peptischen Enzyme der Hefe werden durch das Eintrocknen der Hefe nicht unwirksam gemacht.

Dass durch das gewöhnliche Austrocknen der Hefe nicht alle Zellen getötet werden, geht aus den Angaben hervor, welche E. Buchner in dem Kapitel „Dauerhefe durch Trocknen“ (Zymasegärung S. 251) macht.

Er fordert ausdrücklich ein schliessliches Erhitzen der Hefe auf 100° C. (im mit Watte verschlossenen Kölbchen 6 Stunden lang). „Hierdurch geht die Hefe, wie Plattenkulturen und Aussaat grösserer Mengen in sterile Bierwürze ergaben, zugrunde.“

Wirkung schädlicher Pflanzen auf die Assimilationstätigkeit der Hefe.

Die schädlichen Substanzen wurden in bestimmter Konzentration einer gewöhnlichen, als wirksam bekannten Nährlösung zugesetzt. Nach beendigtem Absitzen der Hefe wurde die Trockensubstanzbestimmung an der Hefe gemacht. Die ursprünglich zugesetzte Hefe war auf ihren Trockensubstanzgehalt geprüft worden; die angewandte Hefemenge war jedesmal 1 g.

Coffein von 0,1% tötet die Hefezellen, so dass (bei 1 g Hefezusatz zur Gär- und Nährlösung) eine Trockensubstanzverminderung von 0,33 g auf 0,12 g eintritt, indem die abgestorbenen Zellen Trockensubstanz austreten lassen. Die Gärtätigkeit geht fort!

Flusssäure von 0,01% tötet die Hefe.

Formaldehyd tötet die Hefe, wenn sie zu 0,1% zugesetzt wird, bringt aber bei 0,01% keinen sehr erheblichen Schaden hervor.

Die Hefezelle erhält sich fast auf derselben Trockensubstanz, welche ursprünglich vorhanden war, wenn 0,01% Formaldehyd zur Nähr- und Gärlösung zugesetzt wird, während bei **0,1**% Formaldehyd die Trockensubstanz von **33** g auf **18** g zurückgeht.

Bei freier Flusssäure genügt aber schon 0,01%, um die Trockensubstanz der Hefe von 33 g auf 15 g zurückgehen zu lassen.

Das heisst mit anderen Worten: die Hefe stirbt unter Einwirkung der genannten Gifte ab und lässt dann, wie das die Zellen immer nach dem Absterben tun, Trockensubstanz austreten.

Warum in einem Fall mehr, im anderen weniger, ist nicht aufgeklärt.

Der Einfluss einiger weiterer freier Säuren auf die Assimilationstätigkeit der Hefe (Münchener Brauereipresshefe) soll durch folgende Versuche festgestellt werden:

Versuch a) 100 ccm Gär- und Nährlösung (mit 5 g Rohrzucker + 0,5 g Fleischpepton + 0,2 g Monokaliphosphat + 0,1 g Bittersalz)
Freie Phosphorsäure . . . . . **0,1** g
Münchner Brauereipresshefe von 30% Trockensubstanz . . . . . 1 g

Nach 48 Stunden Hefe bei 25° C. abgesetzt. Mikroskopisch wurde kräftig sprossende Bierhefe erkannt. Die Trockensubstanz betrug nun **0,48** g. Also Vermehrung um **60%**.

b) Gär- und Nährlösung (wie oben bei a) 100 ccm
Freie Phosphorsäure . . . . **0,5** g
Presshefe . . . . . 1 g

Nach 48 Stunden Flüssigkeit noch nicht geklärt, noch süss, gärend; Hefe selten sprossend, aber anscheinend noch gesund; keine Bakterien.

Die Trockensubstanz betrug nur **0,15** g, also um **50%** weniger als ursprünglich; die Hefe musste also doch zum Teil abgestorben sein.

c) Gär- und Nährlösung (wie oben) 100 ccm
Freie Phosphorsäure . . **1** g
Presshefe . . . . . 1 g

Flüssigkeit nach 24 Stunden schon geklärt, nach 48 Stunden noch stark süss, ohne Gärung. Hefezellen ohne Sprossung, körnig. Trockensubstanz **0,15** g, also um **50%** weniger als ursprünglich.

d) Gär- und Nährlösung (wie oben) 100 ccm
Freie Phosphorsäure . . **0,2** g
Presshefe . . . . . 1 g

Nach 48 Stunden Flüssigkeit klar, Geschmack kaum mehr süss. Hefe sprossend, grössere Sprossverbände fehlen. Keine Bakterien, kein Mycoderma. Trockensubstanz **0,3** g, also um **30%** mehr als ursprünglich.

e) Gär- und Nährlösung (wie oben) 100 ccm
Freie Milchsäure . . . . **0,1** g
Presshefe . . . . . 1 g

Nach 48 Stunden betrug die Trockensubstanz **0,48** g, sie hatte also um **60%** zugenommen. Gärung beendigt, Flüssigkeit geklärt.

Die Assimilation war also ziemlich lebhaft eingetreten, was sich bei dieser Verdünnung der Milchsäure wohl voraussehen liess.

f) Gär- und Nährlösung (wie oben) 100 ccm
Freie Milchsäure . . . . **0,5** g
Presshefe . . . . . 1 g

Nach 2 Tagen ergab die Trockensubstanzbestimmung **0,40** g, also eine Vermehrung um **33** %.

g) Gär- und Nährlösung (wie oben) 100 ccm
Freie Milchsäure . . . . 0,25 g
Presshefe . . . . . 1 g

Die Trockensubstanzbestimmung ergab 0,48 g, also eine Vermehrung der Trockensubstanz um **60** %.

Das Sprossvermögen und Assimilationsvermögen waren noch erhalten.

Bei 0,5 % freier Phosphorsäure blieb, wie erwähnt, die Sprossung und Assimilation aus.

h) Freie Milchsäure . . . . 1 g
Gär- und Nährlösung (wie oben) 100 ccm
Presshefe . . . . . 1 g

Sprossende Zellen wurden nach 48 Stunden unter dem Mikroskop aufgefunden.

Die Trockensubstanzbestimmung ergab 0,37 g.

Die Trockensubstanzvermehrung betrug also **23** %.

1 % Milchsäure wirkt also noch schädlicher auf die Assimilationstätigkeit der Hefe ein als 0,5 %, unterdrückt dieselbe aber nicht ganz.

Die Assimilation wird nur verlangsamt, das Assimilationsplasma nicht abgetötet.

i) Freie Weinsäure . . . . 0,25 g
Gär- und Nährlösung . . . . 100 ccm
Presshefe . . . . . 1 g

Nach 2 Tagen ergab die Trockensubstanzbestimmung 0,38 g, also eine Trockensubstanzvermehrung um 26,66 %.

0,25 % Weinsäure schädigt also die Assimilationstätigkeit ziemlich erheblich.

Dass die Hefe, welche 2 Tage lang in der 0,25 %igen, freie Weinsäure haltenden Nährlösung gewesen war, noch lebend und vermehrungsfähig war, zeigte mir ein Versuch mit dem Filtrat.

Letzterem wurde eine Spur von der in Versuch i) verwendeten, schliesslich auf dem Filter gesammelten Hefe zugesetzt.

Nach viertägigem Stehen bei 25° C. hatte sich ein starker Satz aus Bierhefe gebildet; etwas Gärung war eingetreten.

k) Freie Weinsäure . . . . 0,5 g
Gär- und Nährlösung . . . . 100 ccm
Presshefe . . . . . 1 g

Nach 2 Tagen ergab sich eine Trockensubstanzabnahme von **14,4** %. Man sieht den schädlichen, ja tödlichen Einfluss von 0,5 % Weinsäure (frei).

i) Freie Salzsäure . . . . 0,1 g
Gär- und Nährlösung . . . . 100 ccm
Presshefe . . . . . 1 g

Nach 2 Tagen ergab sich ein Trockensubstanzverlust von **16,6** %. Dabei war die Gärung reichlich eingetreten. An Energie für die Assimilationsleistung fehlte es also nicht.

Die Salzsäure ist offenbar stärker giftig als Schwefelsäure und Phosphorsäure.

Weitere Versuche mit 0,25 g und mit 0,5 g freier Salzsäure ergaben natürlich auch Trockensubstanzverluste.

Mit freier Flusssäure trat sogar schon bei 0,01 g, das ist 0,01 %, ein Trockensubstanzverlust von **19,3** % ein.

Erwähnt seien dann auch noch Versuche über den Einfluss von Alkohol, ferner von Kupfersalz auf die Assimilationstätigkeit der Hefe.

m) Alkohol . . . 20 % (2 Tage auf
Presshefe . . . 4 g wirken gelassen), dann Gär- und Nährlösung auf die gewaschene Hefe (2 Tage lang).

Keine Vermehrung. Rückgang der Trockensubstanz von 28,8 auf 26,13 % (durch das Liegen im Alkohol allein . . .).

n) Alkohol . . . 10 %
sonst wie m).

Keine Vermehrung. Rückgang der Trockensubstanz von 28,8 auf 27,1 %.

n) Alkohol . . . 5 %
sonst wie m).

Es trat keine Sprossung, keine Vermehrung ein. Die Trockensubstanz blieb unverändert.

Durch zweitägige Einwirkung von **20**, **10**, **5** % Alkohol wird also das Assimilationsvermögen beeinträchtigt.

o) Kupfervitriol . . . . . 0,01 %
Gär- und Nährlösung . . . . 100 g
Presshefe . . . . . 1 g

Nach 2 Tagen Rückgang der Hefetrockensubstanz um **42 %**. Dabei fand aber lebhafte Gärung statt.

Wärme und Assimilationstätigkeit der Hefe.

Die Assimilationstätigkeit der Hefe ist von der Wärme sehr abhängig.

I. Gär- und Nährlösung (mit 5 % Zucker und 0,5 % Ammonsulfat . . . . . 1 Liter
Presshefe . . . . . 1 g
Temperatur . . . . . 5° C.

Nach 2 Tagen Trockensubstanzverminderung um **22,5 %**.

II. Gär- und Nährlösung usw. wie bei I.
Temperatur . . . . . 35° C.

Nach 2 Tagen Trockensubstanzvermehrung um **39 %**.

III. Wie I.
Temperatur . . . . . 20° C.

Nach 2 Tagen Trockensubstanzvermehrung um **64 %**.

Aus meinen Versuchen über die beste Zuckerkonzentration sei nur hervorgehoben, dass die Assimilation, gemessen an der Trockensubstanzvermehrung bei 20 oder 10 % Zucker (Rohrzucker), nicht so gut vor sich geht als bei nur 5 % Zucker.

Schädliche Einwirkungen auf die Zymase.

Wird einer sonst normalen Gär- und Nährlösung Schwefelsäure, ferner Salzsäure usw. zugesetzt, so hört die Gärung erst bei einem relativ hohen Zusatz auf.

	Zur Gär- und Nährlösung zugesetzt (nebst Hefe)	Bemerkungen
Schwefelsäure	0,1 %	Binnen wenigen Stunden lebhafte Gärung.
	0,5 %	Gärung trat ein.
	1 %	Gärung trat ein.
	2 %	Gärung trat ein.
	5 %	Sogar hier trat noch Gärung ein.

	Zur Gär- und Nährlösung zugesetzt (nebst Hefe)	Bemerkungen
Salzsäure	1 %	Anfangs noch Gärung, dann nicht mehr.
	2 %	Gärung hörte nach einigen Stunden auf.
	5 %	Gärung hörte nach einigen Stunden auf.
	10 %	Gärung unterblieb.
Flusssäure	0,2 %	Binnen 24 Stunden keine Gärung, nach Entfernung des Giftes auch nicht (Zymase getötet).
	0,5 %	Binnen 24 Stunden usw. (wie bei 0,2 %iger Flusssäure).
	0,1 %	Zuerst Gärung, dann nach 1 Stunde Klärung. Nach Entfernung des Giftes war noch deutliche Gärung zu erhalten.
Milchsäure	1 %	Gärung tritt ungehindert ein.
	2 %	Gärung tritt zögernd ein, kommt aber dann gut in Gang.
	5 %	Hebt die Gärkraft binnen 24 Stunden definitiv auf, tötet also Zymase.
Buttersäure	1 %	Hebt die Gärkraft auch nicht vorübergehend auf.
	2 %	Hebt die Gärkraft auch nicht vorübergehend auf.
	5 %	Hebt die Gärkraft für immer auf (tötet Zymase).
Ameisensäure	1 %	Anfangs Gärung, nach 24 Stunden Aufhören derselben, auch nach dem Auswaschen des Giftes Gärkraft der Hefe nicht mehr deutlich da.
	2 %	Tötet die Zymase binnen 24 Stunden, anfangs aber tritt noch Gärung ein.
	5 %	Tötet die Zymase gleich anfangs, Gärung tritt auch in der ersten Stunde nicht deutlich ein.
Oxalsäure	1 %	Anfangs Gärung, dann Nachlassen, nach 24 Stunden hatte die nun gewaschene, von dem Gift befreite Hefe kaum mehr eine Gärkraft.
	2 %	Anfangs Gärung, nach 24 Stunden Gärkraft vernichtet.
	5 %	Hefe schon nach 3 Stunden klar abgesetzt, Zymase gleich anfangs getötet.
Essigsäure	1 %	Gärung tritt ein. Die nach 24 Stunden gewaschene Hefe ist wiederum gärkräftig.
	2 %	Ähnlich wie vorhin. Nach 24 Stunden Gärkraft aber etwas geringer wie bei 1 %iger Essigsäure.
	5 %	Keine Gärung. Nach 24 Stunden Gärkraft vernichtet.

Nach Märcker ist für Hefe die Buttersäure besonders giftig. Schon 0,05 % stört die Gärung in gärender Melasse (Ameisensäure bei 0,2 %, Propionsäure bei 0,1 %, Kapronsäure in kaum bestimmbaren Spuren).

Das liegt vermutlich in der giftigen Einwirkung auf das Hefeprotoplasma, wodurch die Vermehrung der Hefe und damit die Vermehrung der Zymase beeinträchtigt wird.

Es ist nicht wahrscheinlich, dass die Zymase schon durch 0,05 % Buttersäure direkt beeinflusst wird; wirkt doch selbst 2 % Buttersäure nicht gärkraftvernichtend (siehe oben).

Nach E. Buchner vermag 0,1 % und auch 0,3 % Essigsäure, Milchsäure, Weinsäure die Tätigkeit des Gärfermentes nur für den Anfang herabzusetzen; später gleicht sich das wiederum aus, so dass nach 4 Tagen die Gesamtmenge des entwickelten Gases bei Säurezusatz meist nicht geringer, in einem Falle (bei 0,3 % Milchsäure) sogar grösser ist als bei den Kontrollversuchen ohne Säure (Zymasegärung S. 145).

Für das Hefeprotoplasma ist die Buttersäure so schädlich, dass schon 0,1 % die Vermehrung der Hefe unterdrückt.

Von Basen prüfte ich das Kali und das Ammoniumhydroxyd.

	Zur Gär- und Nährlösung zugesetzt (nebst Hefe)	Bemerkungen
Ätzkali	0,1 %	Gärung trat sehr bald ein, nach 14 Stunden reichlich Alkohol und Kohlensäure. Sprossungen unter dem Mikroskop erkennbar.
	0,5 %	Gärung trat bald ein, hielt nach 14 Stunden noch an. Keine Sprossungen.
Ammoniak	1 %	Keine Gärung.
	2 %	Keine Gärung.

Vermutlich würden bei Ammoniak noch geringere Konzentrationen genügt haben, um die Gärkraft zu vernichten.

Von alkalisch reagierenden Salzen wurden Kaliumcarbonat und Dinatriumphosphat ausprobiert.

Bei Kaliumcarbonat genügen schon 2 %, um die Gärkraft fast zu vernichten.

Mit Dinatriumphoshat wurde nur ein Versuch angestellt, nämlich unter Zusatz von 5 % des alkalisch reagierenden Phosphats (nebst Hefe) zur Gär- und Nährlösung.

Die Lösung war 30° C. warm eingefüllt worden.

Sehr bald gaben sich Anzeichen der Gärung zu erkennen, reichliche Gasentwicklung trat ein. Die Flüssigkeit war trüb von suspendierter Hefe. Nach 14 Stunden war reichlich Alkohol gebildet. Sprossverbände waren mikroskopisch nicht auffindbar. Eine Vermehrung der Hefe war ja bei dieser Salzkonzentration nicht zu erwarten.

Wir sehen, dass zwischen Kaliumcarbonat und Dinatriumphosphat ein Unterschied derart besteht, dass das stärker alkalische Salz (Kaliumcarbonat) eine schädlichere Wirdung auf die Zymase äussert als das weniger alkalische.

Bei den Basen Ammoniumhydroxyd und Kali ist ein vergleichendes Urteil aus den wenigen angeführten Versuchen nicht abzuleiten.

Hingegen stechen unter den Säuren die Ameisensäure und Oxalsäure durch ihre starke Giftigkeit gegen Zymase hervor.

Sie vernichten die Gärkraft schon bei der Konzentration 1%, während Schwefelsäure bei dieser Konzentration die Gärung nicht verhindert.

Noch mehr aber fällt die Wirkung der Flusssäure auf, welche schon bei 0,2% die Zymase tötet.

Unwillkürlich denkt man hier an das Verhalten der genannten Stoffe gegen das Protoplasma, welches mit dem gegen die Zymase parallel läuft. Ameisensäure, Oxalsäure, Flusssäure sind starke Protoplasmagifte.

Im übrigen muss unterschieden werden zwischen Giftwirkung bei Gegenwart von Gär- und Nährsubstanzen und ohne solche (siehe auch Verfasser in Pflüger's Arch. Bd. 152).

Bei Abwesenheit der letzteren ist eine grössere Schädlichkeit zu bemerken. So unterbleibt die Gärung, wenn die Hefe zuerst in reine 1%ige Schwefelsäure verbracht und dann auf eine Gär- und Nährlösung wirken gelassen wird.

Auch die Untersuchungen über Einwirkung von Neutralsalzen auf die Gärkraft der Hefe haben manches Bemerkenswerte ergeben.

Die neutral reagierenden Alkalisalze vernichten in Sättigungskonzentration meist das Gärvermögen binnen einiger Tage.

Der Grund ist nicht klar. — Zum Beispiel:

	Zur Gär- und Nährlösung zugesetzt (nebst Hefe)	Bemerkungen
Rubidiumsulfit	in Sättigungskonzentration	Binnen 96 Stunden verschwindet das Gärungsvermögen der Hefe.
Lithiumchlorid	70%	Nach viertägiger Einwirkung ist kein Gärvermögen da.
Chlorkalium	10%	96stündige Einwirkung vernichtet das Gärvermögen nicht ganz.
Ammonsulfat	75%	Tötet die Zymase binnen 96 Stunden nicht ganz.
Chlornatrium	36%	Nach viertägiger Einwirkung nur noch schwaches Gärvermögen.
Chlorcalcium	in Sättigungskonzentration	Vernichtet das Gärvermögen binnen 4 Tagen.

Die Sättigungskonzentrationen wurden dadurch hergestellt, dass die betreffenden Salze mit der Hefe ohne Wasserzusatz gemischt wurden.

Nicht ausnahmslos vernichten die Sättigungskonzentrationen die Gärkraft.

Zum Beispiel wurden 5 g Magnesiumchlorid mit 10 g glykogenreicher Hefe zusammengerieben. Das Gärvermögen blieb längere Zeit erhalten, obwohl die Berechnung eine ca. 70 %ige Magnesiumsalzlösung ergibt.

Gegen Fluornatrium und Fluorammonium ist die Zymase auffallend weniger empfindlich als das Hefeprotoplasma. Nach 24stündiger Einwirkung von 1 %iger Lösung jener Stoffe ist das Gärvermögen der Hefe nicht vernichtet, während die Hefe selbst schon durch 0,1 % getötet wird. Ähnlich verhält es sich mit oxalsaurem Kalium und oxalsaurem Ammonium, ferner mit chlorsaurem Kalium, das sogar bei 5 % die Gärkraft binnen 24 Stunden nicht vernichtet, während 1—2 % die Hefe tötet.

Kaliumdichromat, Chlorkalk und Kaliumpermanganat hingegen wirken auch auf die Zymase sehr schädlich; schon 0,1 % vernichtet die Gärkraft.

Von organischen schädlichen Stoffen seien nur die Stoffe Formaldehyd und Äthylaldehyd erwähnt, von denen 1 % binnen 24 Stunden die Gärkraft vernichtet.

Äther vernichtet die Gärkraft noch bei 5 % binnen 24 Stunden nicht! (Hefe wird getötet.)

Näheres siehe Pflüger's Arch. Bd. 152.

Alles in allem kann man sagen, dass die Stoffe, welche die Zymase schädigen, auch die Hefe selbst angreifen, freilich schon früher und bei geringerer Konzentration.

Verfasser hat darans schon früher den Schluss gezogen, dass zwischen beiden ein enger innerer Zusammenhang bestehen müsse.

Schwermetallsalze wirken meist schon in ziemlich geringer Konzentration schädlich, teils durch die giftige Beschaffenheit des Metalles, teils durch die saure Reaktion.

Schon 0,1, ja 0,01 % Kupfervitriol vernichtet das Gärvermögen binnen 24 Stunden;

0,1 und 0,01 % Sublimat vernichtet das Gärvermögen binnen 24 Stunden;

0,01 % Überosmiumsäure vernichtet das Gärvermögen binnen 24 Stunden;

1 % Eisenvitriol vernichtet das Gärvermögen binnen 24 Stunden nicht;

1 % Zinkvitriol vernichtet das Gärvermögen binnen 24 Stunden (0,1 % nicht);

0,1 % Kadmiumsulfat vernichtet das Gärvermögen binnen 24 Stunden.

Die genannten Gifte wurden ohne jeden anderen Zusatz auf Hefe wirken gelassen. Bei Gegenwart von Zucker und anderen organischen Nährstoffen ist die Wirkung wesentlich geringer!

Äthylalkohol und Methylalkohol töten die Zymase bei Gegenwart von Zucker selbst in 20 %iger Konzentration binnen 24 Stunden nicht ab (durch 50 oder 75 %igen Äthylalkohol wird die Zymase getötet).

Auch Zucker ist in hoher Konzentration nicht unschädlich, wie folgender Versuch zeigt:

100 g Presshefe von 70 % Wassergehalt wurden mit 60 g Rohrzucker zusammengerieben und bei 20—25° C. stehen gelassen.

Der nun entstandene etwa 50 %ige Zucker zeigte bald beträchtliche Inversion, auch etwas Gärung war da.

Nun wurde nach 2 Tagen filtriert, die auf dem Filter gesammelte Hefe mit 100 ccm einer 50 %igen Zuckerlösung zusammengerieben und der Versuch abermals bei 20—25° C. aufgestellt.

Nach 3 Wochen hatte die Hefe keine Gärkraft mehr, wohl aber noch Inversionsvermögen.

Bei dreiwöchentlicher Einwirkung von 50 %iger Zuckerlösung geht also die Gärkraft der Hefe völlig verloren, während das Inversionsvermögen erhalten bleibt.

Dass sogar Zucker, ein der Zymase sonst geläufiger Stoff, der freilich zur Vergärung erst gespalten werden muss, die Zymase ungünstig beeinflusst, wenn er in zu grosser Menge dargeboten wird, ist wohl die merkwürdigste der mitgeteilten Tatsachen.

An eine chemische Einwirkung ist nicht zu denken.

Es müssen Gründe physikalischer Natur vorliegen.

Vielleicht ist hier, ebenso wie bei den erwähnten sonst unschädlichen Neutralsalzen, die Wasserentziehung schuld, die ja von manchen Enzymen schlecht ertragen wird.

Einen ähnlichen Versuch wie mit Rohrzucker stellte ich auch mit Glyzerin an.

Es wurden 10 g Presshefe mit 10 g reinem Glyzerin vermischt. Des Gemisch wurde 4 Wochen stehen gelassen.

Als nun Rohrzucker und Wasser dazu gebracht wurde, ergab sich nach 24 stündigem Stehen im warmen Zimmer keine Spur von Gärung.

Also war die Gärkraft zerstört. Ebenso auch das Leben (keine Sprossung aufzufinden).

Manche Stoffe lösen sich so wenig in Wasser auf, dass man die schädliche Einwirkung auf die Gärkraft gar nicht feststellen kann.

So ist das als Mittel gegen Bakterien viel verwendete Toluol kaum zu 0,1 % in Wasser auflöslich.

Schädliche Einwirkung können aber wohl nur gelöste Stoffe ausüben.

Demgemäss erhielt ich bei Anwendung von Tuluol keine schädliche Wirkung auf das Gärvermögen.

Bei stärkerer Löslichkeit würde wohl die schädliche Wirkung zutage getreten sein.

Ähnlich ist es mit Schwefelkohlenstoff, der sich bei 15° C. zu 0,18 % auflöst.

Auch er unterdrückt die Gärung nicht.

Chloroform löst sich zu 1 : 200, also zu 0,5 % auf.

Demgemäss kann man hier ein Verschwinden des Gärvermögens feststellen.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Greifswald.)

Über den Einfluss des Alkohols auf das Farbensehen.

Von

Hugo Schulz.

Im unmittelbaren Anschluss an meine, in Pflüger's Archiv[1]) letzthin veröffentlichte Untersuchung über die Einwirkung der Digitalis und ihr verwandter Pflanzen auf das Farbensehen sowie, von einer Ausnahme abgesehen, mit denselben Personen, sind die nachfolgenden Versuche mit Äthylalkohol vorgenommen worden. Auch diese Versuche bezweckten wieder das Beibringen experimenteller Beweise des Biologischen Grundgesetzes. Ihr Resultat ist, wie hier schon gesagt sei, im Sinne des genannten Gesetzes durchaus positiv ausgefallen. Aber es unterscheidet sich qualitativ ganz wesentlich von dem Ergebnis, das die Arbeit mit der Digitalis gebracht hat, wie sich im weiteren ergeben wird.

Gearbeitet wurde in allen Versuchen mit 90 o/oigem Alkohol. Die einzelnen Dosen wurden auf das Zehnfache mit Wasser verdünnt eingenommen. Der Verlauf der einzelnen Versuche war genau derselbe wie bei den Digitalisversuchen. Beteiligt waren: die Damen Thermann und Waldau sowie die Herrn Hollnagel, Scherpeltz, Schmuggerow und neu hinzugetreten Herr Cand. med. Köckritz, 23 Jahre alt. Ich selbst habe mich auch an diesen Versuchen mit beteiligt.

Untersucht wurde der Einfluss des Alkohols auf das Sehen von Rot und Grün. Der Verlauf der Versuche machte es schliesslich noch notwendig, auch die Unterscheidungsfähigkeit von Schwarz und Weiss zu prüfen. Zu dem Ende musste an unserem Apparat eine besondere Einrichtung getroffen werden. Vor das okulare Ende des Spektroskops wurde eine Scheibe weissen Papiers angebracht,

1) Pflüger's Arch. Bd. 163 S. 511.

die von einer, mit Reflektor versehenen, elektrischen Lampe beleuchtet wurde. Das von der Papierscheibe aus reflektierte Licht fiel direkt in den Polarisationsapparat. Die Ablesung der von den Beobachtern erhaltenen Werte erfolgte dann wieder genau so, wie wenn eine Spektralfarbe eingestellt gewesen war.

Das Endergebnis der Versuche mit Alkohol gestaltete sich derart, dass zur Gewinnung einer Übersicht über das tatsächlich Erreichte eine besondere Berechnung notwendig wurde, wie sich weiterhin ergeben wird.

Von allen Beobachtern wurde eine Normalbestimmung, also ohne Aufnahme von Alkohol während des Versuches, ausgeführt.

I. Normalversuche.

a) Rot.

Hollnagel: 5. Jan. 1916.

5	5	4	5	5	4
5	5	4	4	4	4
5	5	5	4	4	5
4	4	4	4	4	5
5	5	5	4	5	4
24	24	22	21	22	22

Schmuggerow: 29. Nov. 1915.

6	5	4	4	3	3
5	5	4	3	3	3
5	5	4	4	4	3
5	4	3	3	3	3
5	4	4	3	3	3
26	23	19	17	16	15

Köckritz: 28. Jan. 1916.

7	7	7	6	5	6
6	6	7	5	6	5
8	6	6	6	5	5
6	6	5	7	6	5
7	6	6	6	6	5
34	31	31	30	28	26

Schulz: 13. Jan. 1916.

16	18	18	20	21	22
14	19	18	21	21	22
16	17	19	21	20	22
17	18	19	22	22	21
17	16	20	21	22	23
80	88	94	105	106	110

Scherpeltz: 6. Dez. 1915.

7	7	6	6	6	6
7	7	6	7	6	6
6	6	7	6	6	6
6	7	6	6	6	7
6	7	6	6	6	6
32	34	31	31	30	31

Thermann: 24. Jan. 1916.

8	7	6	7	6	5
8	7	7	6	6	4
8	6	7	6	5	5
7	8	6	6	5	4
8	7	8	5	5	4
39	35	34	30	27	22

Waldau: 4. Dez. 1915.

7	5	5	5	5	5
6	5	6	5	5	4
6	6	5	5	4	4
6	5	5	5	5	4
5	5	5	5	5	5
30	26	26	25	24	22

Wie schon bemerkt, machte das Endergebnis der mit Alkohol ausgeführten Versuche eine besondere Berechnung notwendig, um vergleichbare Werte zu erhalten. Man kann sich die Frage vorlegen: Wie verhält sich das Ergebnis aus den ersten 10 Minuten gegenüber dem mittleren Gesamtergebnis aus der übrigen Zeit, dies ebenfalls auf 10 Minuten berechnet?

Zu dem Ende ist die Summe aller einzelnen Beobachtungen von der zwölften bis zur sechzigsten Minute durch fünfmal die Summe aus den ersten 10 Minuten zu dividieren. Die Summe aus den ersten 10 Minuten soll mit N, der nach dem eben angegebenen Verfahren berechnete Quotient mit N_1 bezeichnet werden.

Unter Zugrundelegung dieser Berechnung erhalten wir für unsere normalen Beobachtungen bei Rot folgende Zahlen, wenn der Wert N durchweg gleich 100 gesetzt wird:

	N	N_1
Hollnagel	100 :	92
Köckritz	100 :	86
Scherpeltz	100 :	98
Schmuggerow	100 :	69
Schulz	100 :	126
Thermann	100 :	76
Waldau	100 :	82

Wie man bei einem Vergleiche sofort erkennen wird, ist das Ergebnis dieser Berechnung identisch mit den Erfahrungen, die wir bei den Digitalisversuchen bereits gemacht haben: Der Unterschied von fast 40 Lebensjahren der zwischen meinem und aller übrigen Beobachter Alter in Frage kommt, macht sich bei mir deutlich geltend durch die ganz beträchtliche Abnahme des Unterscheidungsvermögens während der Versuchsdauer. Bei allen übrigen Beobachtern hat die Fähigkeit, Hell und Dunkel bei Rot unterscheiden zu können, deutlich zugenommen. Die Individualität kommt dabei auch noch sehr gut zum Ausdruck, sie bedingt die zum Teil beträchtlichen Verschiedenheiten der in Frage kommenden Zahlen. Ich möchte endlich noch besonders bemerken, dass es sich bei mir um ganz einfache Presbyopie handelt. Die Unterscheidung selbst feinerer Farbenschattierungen macht mir auch heute noch keinerlei Schwierigkeit, gleichgültig, ob es sich um gewöhnliche oder künstliche Beleuchtung handelt, und ist auch für das Erkennen von Farben draussen von der Tageszeit nicht weiter abhängig, als diese überhaupt ein genaues Sehen zulässt.

b) Grün.

Hollnagel: 10. Jan. 1916.

4	4	3	4	2	3
4	3	3	3	2	2
4	3	3	3	3	2
3	4	3	2	3	2
3	3	3	2	3	2
18	17	15	14	13	11

Schulz: 1. Febr. 1916.

8	8	9	8	10	8
8	8	8	9	8	9
8	8	8	10	9	8
9	9	9	8	9	9
8	8	9	8	8	9
41	41	43	43	44	43

Scherpeltz: 10. Jan. 1916.

8	7	7	6	7	7
8	6	7	7	6	7
8	7	7	7	7	6
8	7	7	7	6	7
7	7	6	6	6	6
39	34	34	33	32	33

Thermann: 31. Jan. 1916.

7	7	7	7	7	6
7	6	8	7	6	5
7	8	7	7	6	7
7	7	7	5	6	7
7	7	6	7	6	5
35	35	35	33	31	30

Schmuggerow: 3. Jan. 1916.

6	7	5	7	6	7
6	6	6	7	5	6
5	7	7	6	6	6
6	5	6	6	6	6
6	6	7	6	6	5
29	31	31	32	29	30

Waldau: 1. Dez. 1915.

7	6	6	5	4	3
6	6	6	4	4	3
6	6	6	5	4	3
5	5	6	4	4	4
6	6	5	5	4	4
30	29	29	23	20	17

Wegen Mangel an Zeit konnte Herr Köckritz sich an den Versuchen mit Grün nicht beteiligen. Auf Grund der erhaltenen Zahlen stellt sich bei Grün das Verhältnis von N zu N_1 so:

	N : N_1
Hollnagel	100 : 78
Scherpeltz	100 : 85
Schmuggerow	100 : 105
Schulz	100 : 104
Thermann	100 : 94
Waldau	100 : 79

Bemerkenswert ist, dass Herr Schmuggerow, der bei Rot den niedrigsten Wert mit 69 für N_1 gehabt hatte, hier über 100 hinausgeht. Im übrigen haben sich die Werte für N_1 gestaltet, wie es nach Alter und Individualität zu erwarten war.

II. Versuche mit Alkohol.

Ehe die mit Alkohol ausgeführten Versuche in ihrem Resultat mitgeteilt werden, soll zunächst die Stellung der einzelnen Beobachter dem Alkoholgenuss gegenüber kurz behandelt werden. Bei

den beiden Damen, Fräulein Thermann und Fräulein Waldau, kommt regelmässige, alltägliche Aufnahme alkoholischer Getränke nicht in Frage. Der Alkoholgenuss bleibt auf einzelne Gelegenheiten beschränkt und übersteigt dabei nicht das in Damenkreisen übliche Maass. Von den Herren ist Herr Schmuggerow völlig abstinent, Herr Köckritz ist gewohnt, abends in seinen Tee etwas Rum oder Arrak zu giessen, trinkt sonst aber tagsüber nichts. Die beiden Herren Hollnagel und Scherpeltz sind an Alkohol gewöhnt, entsprechend dem Brauche akademischer Jugend. Mein eigener Alkoholverbrauch ist für gewöhnlich sehr gering, abends etwas Rotwein in den Tee. Wenn es die Gelegenheit mit sich bringt, pflege ich im Kreise zechender Männer nicht zu versagen, ohne dabei aber, schon in Rücksicht auf den anderen Tag, die dienlichen Grenzen zu überschreiten.

Die Alkoholgaben, mit denen gearbeitet wurde, gehen von 0,25 ccm ansteigend bis zu 12,5 ccm, entsprechend 0,225 und 11,25 ccm absolutem Alkohol. Es ergab sich bald, dass nicht bei allen Beobachtern die höchsten, noch auch die niedrigsten Alkoholgaben notwendig waren, weil schon vorher die von uns erwartete Reaktion deutlich zutage trat.

Die Berechnung der jedem einzelnen Versuch entsprechenden Zahlen ist in derselben Weise vorgenommen worden wie bei den Normalversuchen. Der bei diesen mit N_1 bezeichnete Wert ist bei den Versuchen, bei denen Alkohol genommen wurde, für Rot mit R, für Grün mit G bezeichnet.

Die Zahlen rechts von der senkrechten Linie entsprechen den nach der Alkoholaufnahme vorgenommenen Beobachtungen, die Summe der linksstehenden Zahlen ist auch bei den Alkoholversuchen mit N bezeichnet, da sie unter denselben Bedingungen erhalten wurde wie der Wert N bei den Normalversuchen.

a) Rot.

Hollnagel: 7. Febr. 1916.						22. Jan. 1916.					
	0,25 ccm Alkohol.						0,50 ccm Alkohol.				
2	3	2	2	1	1	4	4	3	2	2	3
3	3	2	1	1	2	3	4	2	1	3	2
3	3	2	1	2	2	3	3	2	2	2	3
3	3	1	1	1	3	3	3	2	1	2	2
4	2	2	1	1	3	3	4	2	2	3	2
15	14	9	6	6	11	16	18	11	8	12	12
	$N:R = 100:61.$						$N:R = 100:76.$				

31. Jan. 1916.

0,75 ccm Alkohol.

3	4	5	2	2	2
3	4	3	2	1	2
3	3	4	2	1	2
3	3	2	1	2	3
3	3	2	1	2	3
15	17	16	8	8	12

$N:R = 100:81.$

6. Jan. 1916.

1,0 ccm Alkohol.

5	4	3	3	3	4
4	4	3	3	4	4
5	4	3	3	4	4
4	4	3	3	4	5
4	4	3	3	3	4
22	20	15	15	18	21

$N:R = 100:81.$

7. Jan. 1916.

2,5 ccm Alkohol.

4	8	8	7	3	3
3	5	9	6	3	3
3	5	6	6	3	3
2	6	6	5	3	3
3	6	7	4	3	3
15	30	36	28	15	15

$N:R = 100:165.$

8. Jan. 1916.

5,0 ccm Alkohol.

4	5	9	10	12	11
4	6	9	11	12	14
4	7	8	12	13	15
3	7	10	11	14	14
3	8	11	13	12	14
18	33	47	57	63	68

$N:R = 100:300.$

Ein Überblick über die Versuche zeigt, wie bei Herrn Hollnagel die stärkste Aufbesserung der Unterscheidung von Hell und Dunkel bei Rot nach Aufnahme von 0,25 ccm Alkohol auftritt. Bis zur Aufnahme von 1,0 ccm hält diese Aufbesserung, wenn auch in abnehmender Intensität, an und schlägt dann plötzlich nach Aufnahme von 2,5 ccm Alkohol in das Gegenteil um. Man erkennt aber aus den einzelnen Werten sehr gut, dass die Beeinträchtigung des Unterscheidungsvermögens zunächst nur eine vorübergehende ist, die letzten 20 Minuten der Beobachtungszeit geben wieder normale Werte. Gleichwohl ist die Beeinträchtigung durch den Alkohol in der vorhergehenden Zeit doch schon so stark, dass sie das Gesamtergebnis deutlich beeinflusst. Im letzten Versuch, nach Aufnahme von 5,0 ccm Alkohol, tritt die Verschlechterung des Unterscheidungsvermögens, wie bei dem vorhergehenden Versuch, gleich nach der Aufnahme des Alkohols ein und nimmt dann bis zum Ende des Versuchs gleichmässig ansteigend zu.

Köckritz: 16. Febr. 1916.

0,25 ccm Alkohol.

7	5	4	4	4	4
6	7	5	4	3	4
5	5	3	3	5	4
6	6	3	4	5	4
6	6	3	4	4	4
30	29	18	19	21	20

$N:R = 100:71.$

14. Febr. 1916.

0,5 ccm Alkohol.

7	6	6	6	3	4
6	6	7	5	6	5
6	5	5	4	4	4
6	5	6	5	4	5
5	5	6	4	6	5
30	27	30	24	23	23

$N:R = 100:85.$

10. Febr. 1916.

0,75 ccm Alkohol.

4	4	4	4	3	3
5	5	5	4	4	3
5	3	4	4	4	2
4	4	3	4	4	4
4	4	5	5	4	5
22	20	21	21	19	17

$N:R = 100:89.$

20. Jan. 1916.

1,0 ccm Alkohol.

7	7	6	7	6	7
5	5	6	5	6	5
6	5	5	8	5	7
6	6	6	5	6	7
6	7	5	5	6	6
30	30	28	30	29	32

$N:R = 100:99.$

31. Jan. 1916.

2,5 ccm Alkohol.

5	5	6	5	5	4
5	5	5	6	5	5
5	5	6	5	5	4
5	5	4	4	4	4
4	6	5	5	4	5
24	26	26	25	23	22

$N:R = 100:102.$

2. Febr. 1916.

5,0 ccm Alkohol.

6	5	4	5	6	6
5	5	5	6	5	5
5	6	5	6	4	6
4	6	6	6	6	5
6	5	4	5	4	6
26	27	24	28	25	28

$N:R = 100:102.$

3. Febr. 1916.

7,5 ccm Alkohol.

5	6	4	4	6	5
4	5	5	5	5	5
5	4	4	4	5	6
4	4	5	4	6	4
4	5	5	4	5	6
22	24	23	21	27	26

$N:R = 100:110.$

7. Febr. 1916.

10,0 ccm Alkohol.

4	7	5	6	5	4
4	5	5	5	4	4
5	4	5	4	4	4
6	5	5	4	5	4
4	6	5	5	4	5
23	27	25	24	22	21

$N:R = 100:103.$

9. Febr. 1916.

12,5 ccm. Alkohol.

3	3	5	5	5	4
4	3	4	5	5	5
3	3	4	5	6	5
3	4	5	5	5	5
4	5	4	4	6	5
17	18	22	24	27	24

$N:R = 100:135.$

Auch Herr Köckritz zeigt nach Aufnahme von 0,25 ccm Alkohol eine ganz wesentliche Zunahme der Unterscheidungsfähigkeit für Hell und Dunkel bei Rot. Mit steigender Alkoholgabe geht diese Zunahme allmählich zurück, und wir sehen dann, unter dem Einflusse von 1,0 und 5,0 ccm Alkohol, die Werte von R ganz nahe um 100 sich bewegen. Innerhalb dieser Gabengrössen liegt also für Herrn Köckritz der Indifferenzpunkt. Wie man sieht, ist die Grenze ziemlich weitgesteckt. Dann erfolgt mit zunehmender Alkohol-

aufnahme wachsende Abnahme der Unterscheidungsfähigkeit. Dabei tritt nach Einfuhr von 10 ccm noch einmal ein Sinken der Zahl für R ein, und erst 12,5 ccm Alkohol sind imstande, eine wirklich nennenswerte Abnahme der Unterscheidungsfähigkeit hervorzurufen, sehr im Gegensatz zu dem Verhalten des Herrn Hollnagel, bei dem schon 2,5 ccm Alkohol genügten, die Abnahme in noch viel deutlicherer Weise zum Ausdruck zu bringen.

Scherpeltz: 11. Febr. 1916.

0,25 ccm Alkohol.

8	7	5	5	5	5
8	7	5	5	5	5
8	6	5	5	5	4
7	6	5	5	6	4
8	5	5	5	4	5
39	31	25	25	25	23

$N:R = 100:66.$

8. Febr. 1916.

0,5 ccm Alkohol.

7	6	5	5	6	6
7	6	5	6	5	6
7	6	5	4	6	6
6	6	4	6	6	5
6	5	5	5	5	5
33	29	24	26	28	28

$N:R = 100:82.$

1. Febr. 1916.

0,75 ccm Alkohol.

6	6	5	5	6	5
5	6	5	5	5	6
6	5	6	5	5	5
6	5	5	5	6	5
7	5	4	5	6	6
30	27	25	25	28	27

$N:R = 100:88.$

1. Dez. 1915.

1,0 ccm Alkohol.

7	8	6	5	6	6
7	7	6	6	7	5
7	7	7	6	7	7
6	7	5	7	5	7
7	7	6	6	6	6
34	36	30	30	31	31

$N:R = 100:93.$

11. Dez. 1915.

2,5 ccm Alkohol.

6	6	6	5	6	6
5	5	5	6	6	5
7	6	6	6	6	6
6	6	7	7	6	6
6	5	6	7	6	7
30	28	30	30	30	30

$N:R = 100:99.$

13. Dez. 1915.

5,0 ccm Alkohol.

7	6	8	7	9	9
7	6	6	9	7	7
6	7	6	7	8	8
7	6	7	9	8	9
6	7	6	8	7	8
33	32	33	40	39	41

$N:R = 100:112.$

15. Dez. 1915.

7,5 ccm Alkohol.

7	6	8	8	8	10
8	8	8	8	9	10
7	9	10	9	9	9
7	7	8	8	9	10
7	8	8	8	8	8
36	38	42	41	43	47

$N:R = 100:117.$

8. Jan. 1916.

10,0 ccm Alkohol.

8	9	12	12	13	12
8	9	10	12	12	14
9	10	10	12	13	14
8	11	10	10	12	16
8	10	10	12	13	16
41	49	52	58	63	72

$N:R = 100:143.$

Die grösste Zunahme der Unterscheidungsfähigkeit für Hell und Dunkel liegt bei 0,25 ccm Alkohol. Sie nimmt dann langsam ab, bis bei 2,5 ccm Alkohol der Indifferenzpunkt erreicht ist. Die höheren Alkoholgaben lassen das Unterscheidungsvermögen an Schärfe mehr und mehr abnehmen.

Schmuggerow: 28. Jan. 1916.

0,5 ccm Alkohol.

5	5	3	3	5	4
5	3	3	4	4	4
5	3	3	4	4	4
5	3	3	4	4	4
5	4	3	5	4	3
25	18	15	20	21	19

$N:R = 100:74.$

25. Jan. 1916.

0,75 ccm Alkohol.

5	4	2	2	2	3
7	3	2	2	4	4
6	3	2	2	4	4
5	3	2	2	4	5
7	2	2	2	3	4
30	15	10	10	17	20

$N:R = 100:48.$

25. Nov. 1915.

1,0 ccm Alkohol.

4	2	2	1	2	2
2	2	1	2	2	2
2	2	1	1	2	2
2	2	1	2	2	2
2	2	2	2	2	3
12	10	7	8	10	11

$N:R = 100:77.$

2. Dez. 1915.

2,5 ccm Alkohol.

4	3	2	3	2	3
3	3	2	2	2	3
4	3	2	2	2	3
3	2	2	2	2	3
3	2	3	2	1	3
17	13	11	11	9	15

$N:R = 100:70.$

6. Dez. 1915.

5,0 ccm Alkohol.

5	5	3	4	4	5
5	4	3	3	4	4
4	4	3	3	3	4
5	3	4	4	4	5
4	4	4	4	3	5
23	20	17	18	18	23

$N:R = 100:83.$

9. Dez. 1915.

7,5 ccm Alkohol.

4	6	5	3	4	3
3	5	4	4	3	2
3	5	4	4	2	2
3	5	3	4	2	2
3	5	3	4	2	2
16	26	19	19	13	11

$N:R = 100:110.$

13. Dez. 1915.

10,0 ccm Alkohol.

2	2	4	4	5	5
2	3	5	5	6	8
2	3	3	4	5	7
2	3	4	5	6	9
2	3	4	4	5	9
10	14	20	22	27	38

$N:R = 100:242.$

Die grösste Zunahme der Unterscheidungsfähigkeit tritt auf nach Aufnahme von 0,75 ccm Alkohol. Nach Aufnahme von 7,5 ccm

Alkohol erfolgt eine mässige Abnahme, die dann nach Aufnahme von 10 ccm plötzlich stark in die Höhe schnellt.

Schulz: 20. Jan. 1916.

0,25 ccm Alkohol.

10	11	10	9	13	15
12	10	11	10	13	14
10	11	11	12	13	14
12	10	11	13	14	15
11	11	10	12	16	16
55	53	53	56	69	74

$N : R = 100 : 110.$

12. Jan. 1916.

0,5 ccm Alkohol.

11	10	10	11	11	12
11	11	10	11	11	13
11	11	10	11	12	12
12	11	11	11	12	11
11	11	11	10	13	12
56	54	52	54	59	60

$N : R = 100 : 100.$

22. Jan. 1916.

0,75 ccm Alkohol.

8	7	8	8	7	7
8	8	8	8	6	8
8	8	7	7	7	8
7	7	8	7	8	8
8	8	7	8	7	7
39	38	38	38	35	38

$N : R = 100 : 96.$

13. Dez. 1915.

1,0 ccm Alkohol.

11	11	13	12	14	14
11	11	12	13	13	15
11	12	12	14	14	15
12	11	13	13	14	16
11	12	12	13	15	16
56	57	62	65	70	76

$N : R = 100 : 118.$

4. Dez. 1915.

2,5 ccm Alkohol.

13	13	12	13	14	16
12	13	13	14	15	17
13	13	13	14	15	17
13	13	12	14	15	19
13	12	12	15	16	18
64	64	62	70	75	87

$N : R = 100 : 112.$

7. Dez. 1915.

5,0 ccm Alkohol.

11	12	11	20	24	24
10	11	13	19	23	27
11	11	13	22	24	25
11	11	15	23	23	25
12	12	16	22	25	23
55	57	68	106	119	124

$N : R = 100 : 172.$

25. Febr. 1916.

7,5 ccm Alkohol.

9	9	10	11	17	19
9	9	11	13	17	20
9	10	11	14	17	20
9	10	11	15	18	20
9	11	12	16	19	20
45	49	55	69	88	99

$N : R = 100 : 160.$

Die Werte vom 22. Januar liegen bei mir auffallend niedrig. Als Grund dafür glaube ich eine Beobachtung annehmen zu können, die ich wiederholt gemacht habe: Am Morgen desselben Tages hatte ich einen leichten Anfall von Migräne. Jedesmal nach dem Abklingen eines solchen Anfalls habe ich bei mir unter geeigneten

Bedingungen bemerkt, dass dann für eine gewisse Zeit eine Steigerung meiner Leistungsfähigkeit, speziell auf dem Gebiete der Sinnesorgane, eintritt. Besonders auffallend trat diese Erscheinung zutage, wenn ich mich zufällig nach Ablauf eines Migräneanfalls auf der Jagd befand. Das Schiessen auf Flugwild geht dann ganz erheblich besser, entsprechend der gleichzeitig gesteigerten Treffsicherheit. Das Wild sehen, anschlagen und abdrücken geht scheinbar im selben Augenblick vor sich. Es handelt sich offenbar bei mir nach dem Ablauf eines Migräneanfalls um eine deutlich gesteigerte Reflexerregbarkeit sowie um wesentlich leichtere Reaktion der in Betracht kommenden zentralen Partien des Nervensystems.

Im übrigen zeigen meine Zahlen, was das Verhältnis von N zu R angeht, keine deutliche Aufbesserung unter dem Einfluss des Alkohols. Gleichwohl ist eine solche vorhanden, wie sich aus der späteren Berechnung des Verhältnisses von N_1 zu R ergeben wird. Die Verschlechterung des Unterscheidungsvermögens nach Aufnahme von 5,0 und 7,5 ccm Alkohol ist dagegen sehr in die Augen fallend.

Thermann: 8. Febr. 1916.

0,25 ccm Alkohol.

6	7	5	5	5	6
7	6	5	5	6	6
7	5	4	4	6	6
7	5	4	5	6	6
8	6	4	5	4	7
35	29	22	24	27	31

$N : R = 100 : 76.$

11. Jan. 1916.

0,5 ccm Alkohol.

7	5	4	3	4	4
7	5	4	4	4	4
6	4	4	5	3	4
5	4	3	3	5	4
5	3	4	4	4	3
30	21	19	19	20	19

$N : R = 100 : 65.$

15. Febr. 1916.

0,75 ccm Alkohol.

8	8	6	7	6	6
8	7	5	7	7	7
7	7	5	6	7	7
8	6	7	6	6	8
8	5	6	6	7	7
39	33	29	32	33	35

$N : R = 100 : 83.$

6. Dez. 1915.

1,0 ccm Alkohol.

7	7	7	7	7	7
7	6	7	7	7	6
7	7	7	7	7	7
8	7	7	7	7	9
6	8	7	7	8	9
35	35	35	35	36	38

$N : R = 100 : 102.$

8. Dez. 1915.

2,5 ccm Alkohol.

8	7	7	6	10	13
8	9	6	9	10	14
8	8	7	9	12	15
8	7	6	10	12	16
8	6	7	9	13	15
40	37	33	43	57	73

$N : R = 100 : 121.$

11. Dez. 1915.

5,0 ccm Alkohol.

7	9	8	6	14	16
8	9	8	6	14	17
9	8	7	7	14	20
9	8	5	11	16	23
8	7	5	13	15	24
40	41	33	43	73	100

$N : R = 100 : 141.$

Die grösste Zunahme des Unterscheidungsvermögens tritt auf nach 0,5 ccm Alkohol, nach 1 ccm wird der Indifferenzpunkt nahezu erreicht, nach 5 ccm starke Abnahme der Unterscheidungsfähigkeit.

Waldau: 24. Nov. 1915.

1,0 ccm Alkohol.

5	4	3	3	3	4
5	3	3	3	3	4
5	3	3	4	3	3
4	3	3	3	3	4
3	4	3	3	4	3
22	17	15	16	16	18

$N:R = 100:75.$

15. Dez. 1915.

5,0 ccm Alkohol.

6	7	6	5	4	4
7	6	5	5	5	4
7	6	5	5	4	4
6	6	5	6	6	5
5	6	3	4	5	6
31	31	24	25	24	23

$N:R = 100:82.$

11. Dez. 1915.

2,5 ccm Alkohol.

6	5	4	3	3	2
6	4	4	3	3	3
5	5	2	3	3	3
5	4	3	3	3	3
5	4	3	3	3	3
27	22	16	15	15	14

$N:R = 100:61.$

21. Dez. 1915.

7,5 ccm Alkohol.

4	4	3	4	4	4
4	4	4	4	3	5
5	4	4	4	4	4
4	4	4	5	4	3
4	4	4	4	4	3
21	20	19	21	19	19

$N:R = 100:93.$

22. Dez. 1915.

10,0 ccm Alkohol.

4	4	6	5	5	4
4	5	4	6	5	6
4	6	6	5	4	5
4	6	5	4	5	4
4	6	5	6	6	4
20	27	26	26	25	23

$N:R = 100:127.$

Die stärkste Zunahme der Unterscheidungsfähigkeit tritt auf nach 2,5 ccm, der grösste Abfall nach Aufnahme von 10 ccm Alkohol.

b) Grün.

Hollnagel: 19. Febr. 1916.

0,5 ccm Alkohol.

6	5	3	2	2	2
6	5	3	2	3	3
6	4	3	3	3	2
6	4	3	2	3	3
6	4	2	3	2	2
30	22	14	12	13	12

$N:G = 100:49.$

12. Febr. 1916.

0,75 ccm Alkohol.

4	4	2	2	2	2
4	3	2	3	3	3
5	3	2	2	3	3
4	2	3	2	3	3
4	3	2	3	3	4
21	15	11	12	14	15

$N:G = 100:64.$

14. Jan. 1916.

1,0 ccm Alkohol.

2	3	5	6	5	3
3	3	5	6	5	3
3	4	5	5	5	3
2	4	5	5	4	3
3	5	6	6	4	3
13	19	26	28	23	15

$N : G = 100 : 171.$

17. Jan. 1916.

2,5 ccm Alkohol.

3	4	7	10	8	7
3	4	8	9	10	7
3	6	9	9	9	6
3	7	9	9	9	5
3	8	9	8	8	4
15	29	42	45	44	29

$N : G = 100 : 252.$

Die Zunahme der Unterscheidungsfähigkeit tritt für Grün bereits nach Aufnahme von 0,5 ccm Alkohol ein, zum Unterschiede von dem Verhalten des Herrn Hollnagel bei den Versuchen mit Rot, wo die grösste Zunahme erst bei 0,25 ccm Alkohol bemerkbar wird. Dabei ist die Zunahme bei Grün ausserdem auch noch wesentlich stärker, und es zeigt sich ferner, dass bei Grün schon nach Aufnahme von 0,75 ccm Alkohol ein Stadium der Unterscheidungsfähigkeit erreicht wurde, das bei Rot erst nach Aufnahme von 0,25 ccm sichtbar wird. Genau wie bei Rot erfolgt dann auch bei Grün der Umschlag plötzlich und sehr stark.

Scherpeltz: 18. Febr. 1916.

0,5 ccm Alkohol.

9	9	7	7	7	7
9	9	7	7	6	7
10	8	7	7	7	6
10	8	8	7	6	6
9	8	8	7	7	6
47	42	37	35	33	32

$N : G = 100 : 76.$

26. Jan. 1916.

1,0 ccm Alkohol.

6	7	6	7	6	6
5	6	7	6	7	6
6	5	7	6	6	6
6	6	6	7	7	6
6	5	6	6	7	6
29	29	32	32	33	30

$N : G = 100 : 108.$

15. Febr. 1916.

0,75 ccm Alkohol.

9	9	7	7	6	7
9	8	8	7	7	8
9	7	8	8	7	8
9	7	7	7	8	7
9	7	6	7	8	8
45	38	36	36	36	38

$N : G = 100 : 82.$

22. Jan. 1916.

2,5 ccm Alkohol.

6	6	6	5	6	6
5	5	6	6	6	6
6	7	6	6	6	5
4	6	7	5	6	5
6	7	6	6	5	6
27	31	31	28	29	28

$N : G = 100 : 109.$

29. Jan. 1916.

5,0 ccm Alkohol.

6	6	8	10	11	11
7	7	8	11	10	10
6	8	9	9	10	10
6	8	10	10	11	11
6	8	10	10	11	11
31	37	45	50	53	53

$N : G = 100 : 154.$

Während nach Aufnahme der niedrigen Alkoholgaben Herr Scherpeltz bei Grün nahezu so reagiert wie bei Rot, tritt der Umschlag zur schlechteren Unterscheidung bei Grün bereits nach Aufnahme von 5 ccm Alkohol ein, im Gegensatz zu dem Ergebnis bei Rot, wo 10 ccm notwendig waren, um eine ähnliche Wirkung auszulösen.

Schmuggerow: 11. Jan. 1916.

1,0 ccm Alkohol.

4	3	2	2	3	3
4	5	2	2	2	2
4	2	2	2	3	2
4	2	2	3	3	3
4	2	2	2	2	3
20	14	10	11	13	13

$N:G = 100:60.$

14. Jan. 1916.

5 ccm Alkohol.

3	2	3	4	4	3
4	2	3	4	4	4
4	3	5	4	4	4
4	3	4	4	4	4
4	3	4	4	4	4
19	13	19	20	20	19

$N:G = 100:96.$

8. Jan. 1916.

2,5 ccm Alkohol.

6	5	6	5	5	5
6	6	5	5	4	5
6	5	5	4	4	5
6	6	6	5	6	5
5	6	5	5	7	5
29	28	27	24	26	25

$N:G = 100:94.$

18. Jan. 1916.

7,5 ccm Alkohol.

2	2	2	4	5	6
2	2	4	4	5	6
2	2	4	3	5	4
2	2	4	4	5	5
2	2	4	4	6	4
10	10	18	19	26	25

$N:G = 100:196.$

Bereits nach Aufnahme von 1 ccm Alkohol zeigt sich eine wesentliche Verstärkung der Unterscheidungsfähigkeit; der jähe Umschlag in das Gegenteil, der bei Rot erst nach Aufnahme von 10 ccm Alkohol zustande kam, erfolgt bei Grün schon unter dem Einfluss von 7,5 ccm.

Schulz: 24. Febr. 1916.

0,25 ccm Alkohol.

8	8	6	6	6	7
8	6	6	6	7	8
8	7	5	6	7	8
8	6	5	7	7	7
8	6	5	6	7	9
40	33	27	31	34	39

$N:G = 100:82.$

9. Febr. 1916.

0,75 ccm Alkohol.

10	10	10	10	9	10
10	10	9	9	9	10
9	11	9	9	9	10
9	9	10	10	10	9
12	10	10	10	9	9
50	50	48	48	46	48

$N:G = 100:96.$

16. Febr. 1916.

0,5 ccm Alkohol.

10	8	9	8	8	10
11	10	7	8	10	11
11	10	9	8	10	10
10	10	9	8	11	11
10	7	8	9	10	10
52	45	42	41	49	52

$N:G = 100:88.$

16. Dez. 1915.

1,0 ccm Alkohol.

11	13	13	16	17	20
11	12	13	16	17	19
12	12	15	17	18	20
11	13	15	17	17	20
12	13	16	18	19	20
57	63	72	84	88	99

$N:G = 100:142.$

21. Dez. 1915.

	2,5 ccm Alkohol.				
6	6	8	11	13	16
7	7	10	13	17	17
7	7	11	14	15	17
7	8	10	14	16	18
7	9	12	15	16	20
34	37	51	67	77	88

$N : G = 100 : 188.$

Das Wirkungsbild des Alkohols ist bei mir für Grün schärfer ausgesprochen wie bei Rot. Die Zunahme der Unterscheidungsfähigkeit ist deutlicher; schon nach Aufnahme von 2,5 ccm Alkohol tritt eine sehr starke Herabminderung der Unterscheidungsschärfe auf, stärker wie bei Rot nach Aufnahme von 5 und 7,5 ccm Alkohol.

Thermann: 22. Febr. 1916.

	0,25 ccm Alkohol.				
7	7	5	4	4	5
6	6	5	5	4	5
6	7	5	5	5	4
6	6	5	5	5	4
6	6	4	5	5	5
31	32	24	24	23	23

$N : G = 100 : 81.$

17. Febr. 1916.

	0,75 ccm Alkohol.				
9	8	8	7	8	8
7	9	8	8	9	7
8	8	9	8	9	8
7	8	9	8	8	8
8	7	8	8	8	8
39	40	42	39	42	39

$N : G = 100 : 104.$

21. Febr. 1916.

	0,5 ccm Alkohol.				
7	6	5	6	6	6
8	6	6	6	7	6
7	5	6	5	6	7
6	6	6	5	6	6
6	5	5	6	6	6
34	28	28	28	31	31

$N : G = 100 : 86.$

14. Dez. 1915.

	1,0 ccm Alkohol.				
8	8	8	11	10	12
8	9	10	11	11	12
8	9	9	10	10	12
8	9	10	11	11	12
9	9	11	10	12	12
41	44	48	53	54	60

$N : G = 100 : 126.$

18. Dez. 1915.

	2,5 ccm Alkohol.				
9	8	9	12	16	17
8	9	8	12	16	18
8	9	10	12	16	19
7	8	10	14	18	20
8	7	9	14	16	22
40	41	46	64	82	96

$N : G = 100 : 164.$

Die Zunahme des Unterscheidungsvermögens für Hell und Dunkel bei Grün wird aus diesen Versuchen deutlich sichtbar. Die Ver-

schlechterung tritt bereits nach Aufnahme von 2,5 ccm Alkohol wesentlich intensiver auf wie bei Rot nach Aufnahme von 5 ccm.

Waldau: 15. Jan. 1016.

1,0 ccm Alkohol.

4	3	3	3	2	2
5	3	3	3	2	2
5	3	3	3	2	2
4	3	3	3	2	2
3	3	3	2	2	2
21	15	15	14	10	10

$N : G = 100 : 61.$

22. Jan. 1916.

5,0 ccm Alkohol.

4	3	2	2	2	1
4	3	3	2	3	2
4	3	2	3	3	2
3	3	2	2	2	2
3	2	2	2	2	2
18	14	11	11	12	9

$N : G = 100 : 63.$

20. Jan. 1916.

2,5 ccm Alkohol.

4	3	3	3	2	2
4	3	3	2	3	2
4	3	3	2	2	2
4	3	3	2	2	2
3	3	3	2	3	3
19	15	15	11	12	11

$N : G = 100 : 67.$

29. Jan. 1916.

7,5 ccm Alkohol.

6	6	6	5	3	4
7	6	5	4	4	4
6	6	5	4	4	3
6	6	5	4	4	4
6	6	5	4	3	4
31	30	26	21	18	19

$N : G = 100 : 74.$

31. Jan. 1916.

10,0 ccm Alkohol.

4	4	5	4	3	4
4	4	5	4	4	4
4	4	4	3	4	3
4	4	4	5	3	4
3	4	5	4	4	4
19	20	23	20	18	19

$N : G = 100 : 105.$

Die stärkste Aufbesserung des Unterscheidungsvermögens zeigt sich hier nach Aufnahme von 1 ccm Alkohol, bei Rot erst nach Aufnahme von 2,5 ccm. Der Umschlag in das Gegenteil erfolgt auch hier erst nach Aufnahme von 10 ccm Alkohol.

In sämtlichen Versuchen, den mit und ohne Alkoholaufnahme durchgeführten, ist der Wert für das Ergebnis aus den ersten 10 Minuten der Beobachtungszeit durchweg gleich 100 gesetzt, weil alle Beobachter sich während dieser Zeit unter derselben äusseren Bedingung, das heisst ohne gleichzeitige Einwirkung von Alkohol, befanden. Dementsprechend ist dann auch die weitere Berechnung

für das Verhältnis von $N:N_1$, $N:R$ und $N:G$ vorgenommen worden. Um aber zu einem Einblick in das wirkliche Verhalten der einzelnen Beobachter unter dem Einfluss des Alkohols gelangen zu können, wird es notwendig, noch eine weitere Berechnung vorzunehmen, derart, dass der Wert N_1 aus den Normalversuchen bei jedem einzelnen gleich 100 gesetzt und darauf die Werte für R und G aus den Alkoholversuchen umgerechnet werden. Es wird dadurch ein Vergleich gezogen zwischen dem Verhalten der Beobachter während derselben Zeit mit und ohne Einwirkung von Alkohol. Wir gelangen auf diese Weise zu folgendem Endergebnis:

		Kubikzentimeter Alkohol									
		0	0,25	0,5	0,75	1,0	2,5	5,0	7,5	10,0	12,5
Hollnagel . .	Rot	100	66	82	88	88	179	326	—	—	—
	Grün	100	—	63	82	219	323	—	—	—	—
Köckritz. . .	Rot	100	71	85	89	115	119	119	128	120	157
	Grün	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Scherpeltz. .	Rot	100	66	82	88	95	101	114	119	146	—
	Grün	100	—	89	96	127	128	181	—	—	—
Schmuggerow	Rot	100	—	107	70	112	101	120	159	351	—
	Grün	100	—	—	—	57	90	91	187	—	—
Schulz. . . .	Rot	100	88	79	76	94	89	136	127	—	—
	Grün	100	79	85	92	137	181	—	—	—	—
Thermann . .	Rot	100	100	86	109	134	159	186	—	—	—
	Grün	100	86	91	111	134	174	—	—	—	—
Waldau . . .	Rot	100	—	—	—	82	74	100	113	155	—
	Grün	100	—	—	—	77	85	79	94	133	—

Zur leichteren Übersicht über das Endergebnis unserer Versuche habe ich die beiden nachfolgenden Tabellen hergestellt. Sie zeigen die Zu- und Abnahme des Unterscheidungsvermögens für Rot und Grün unter dem Einfluss des Alkohols an in der Weise, dass in den Tabellen die Differenzen gegen Normal (N_1) = 100 eingetragen sind. Dem Minusvorzeichen entspricht die Zunahme des Unterscheidungsvermögens, dem Plusvorzeichen die Abnahme. Hier liegen ja, entsprechend unserer Versuchsanordnung, die Grenzen der Unterscheidungsfähigkeit weiter auseinander wie bei der normalen, wohingegen bei zunehmender Unterscheidungsfähigkeit die Grenzwerte unterhalb der normalen Breite liegen müssen.

Rot Normal = 100	Kubikzentimeter 90 %iger Alkohol								
	0,25	0,50	0,75	1,0	2,5	5,0	7,5	10,0	12,5
Hollnagel . .	— 34	— 18	— 12	— 12	+ 79	+226	—	—	—
Köckritz. . .	— 17	— 1	+ 3	+ 15	+ 19	+ 19	+ 28	+ 20	+ 57
Scherpeltz .	— 33	— 16	— 10	— 5	+ 1	+ 14	+ 19	+ 46	—
Schmuggerow	—	+ 7	— 30	+ 12	+ 1	+ 20	+ 59	+ 251	—
Schulz	— 12	— 21	— 24	— 6	— 11	+ 36	+ 27	—	—
Thermann . .	± 0	— 14	+ 9	+ 34	+ 59	+ 86	—	—	—
Waldau . . .	—	—	—	— 18	— 26	± 0	+ 13	+ 55	—

Grün Normal = 100	Kubikzentimeter 90 %iger Alkohol							
	0,25	0,50	0,75	1,0	2,5	5,0	7,5	10,0
Hollnagel. . .	—	— 37	— 18	+119	+223	—	—	—
Scherpeltz . .	—	— 11	— 4	+ 27	+ 28	+ 81	—	—
Schmuggerow.	—	—	—	— 43	— 10	— 9	+ 87	—
Schulz.	— 21	— 15	— 8	+ 37	+ 81	—	—	—
Thermann . .	— 14	— 9	+ 11	+ 34	+ 74	—	—	—
Waldau	—	—	—	— 23	— 15	— 21	— 6	+ 33

Wenn man sich die Mühe geben will, das Resultat unserer Alkoholversuche mit dem der Digitalisversuche zu vergleichen, so wird man einen sehr auffallenden Unterschied wahrnehmen. In beiden grossen Versuchsreihen ist zweifellos der experimentelle Nachweis für die Richtigkeit des biologischen Grundgesetzes erbracht. Während aber die Digitalisversuche mit aller Deutlichkeit den unmittelbaren Einfluss der aufgenommenen Stoffe auf das Sehen von Grün dartun, unter gleichzeitig genau entgegengesetztem Verhalten des Rotsehens, geht die Wirkung des Alkohols auf beide Sehfähigkeiten im grossen und ganzen gleichmässig vor sich. Es kann mithin von einer spezifischen Wirkung auf die Fähigkeit, irgendeine ganz bestimmte Farbe mit wechselnder Genauigkeit wahrnehmen zu können, für den Alkohol nicht die Rede sein. Wohl aber hat man daran zu denken, dass es sich beim Alkohol um einen Einfluss auf Hell- und Dunkelsehen oder, wenn man so will, auf Schwarz- und Weisssehen handeln muss. Wenn auch die einfache Überlegung dessen, was uns die Alkoholversuche lehren, schon zu diesem Schlusse führt, habe ich doch noch einige Versuche über den Einfluss des Alkohols auf das Sehen von Schwarz und Weiss vornehmen lassen. Ihr Ergebnis bestätigte unsere Voraussetzung.

Die Methode dieser Versuchsreihe habe ich schon im Eingange dieser Arbeit kurz geschildert. Die drei an dem Versuche beteiligten Personen haben nur mit solchen Alkoholgaben gearbeitet, von denen wir bereits wussten, dass sie für den einzelnen steigende und abnehmende Unterscheidungsfähigkeit für Rot und Grün bedingten.

Beteiligt waren an diesen Versuchen Fräulein Waldau sowie die Herren Köckritz und Schmuggerow. Die in den vorhergehenden Versuchen mit R und G bezeichneten Werte sind hier mit SW angegeben.

Versuche mit Schwarz und Weiss.

Köckritz: 17. Febr. 1916.

Normalversuch.

9	8	9	8	8	9
9	8	8	9	9	9
9	10	8	8	9	7
8	9	10	8	9	8
8	9	9	9	7	8
43	44	44	42	42	41

$N : N_1 = 100 : 99.$

Schmuggerow: 4. Febr. 1916.

Normalversuch.

6	6	6	5	6	6
6	7	6	5	5	6
6	6	6	6	5	6
6	5	6	5	6	6
6	6	5	6	6	5
30	30	29	27	28	29

$N : N_1 = 100 : 95.$

25. Febr. 1916.

0,75 ccm Alkohol.

6	6	5	4	5	5
6	4	5	5	4	5
6	5	5	6	5	5
6	4	5	6	5	6
5	5	5	5	5	4
29	24	25	26	24	25

$N : SW = 100 : 86.$

15. Febr. 1916.

0,75 ccm Alkohol.

6	5	3	3	3	4
6	5	3	3	3	4
5	5	3	3	5	5
5	4	3	4	4	4
5	4	3	4	4	4
27	23	15	17	19	21

$N : SW = 100 : 70.$

21. Febr. 1916.

12,5 ccm Alkohol.

7	10	9	9	10	9
7	9	8	9	10	9
7	8	8	9	9	8
8	8	10	10	9	8
8	9	9	9	9	8
37	44	44	46	47	42

$N : SW = 100 : 121.$

11. Febr. 1916.

1,0 ccm Alkohol.

10	9	9	8	8	9
10	9	8	9	8	9
10	10	9	8	7	9
10	10	8	8	8	10
9	10	8	8	9	8
49	48	42	41	40	45

$N : SW = 100 : 88.$

8. Febr. 1916.

10,0 ccm Alkohol.

4	6	8	9	9	11
5	6	9	8	10	10
5	6	8	10	10	11
6	7	8	11	11	12
5	7	9	10	10	11
25	32	42	48	50	55

$N : SW = 100 : 182.$

Waldau: 5. Febr. 1916.

Normalversuch.

6	4	4	4	4	4
6	4	4	4	4	3
5	4	4	4	4	3
4	5	4	4	4	4
5	4	4	4	3	4
26	21	20	20	19	18

$N : N_1 = 100 : 75.$

12. Febr. 1916.

1,0 ccm Alkohol.

6	6	3	2	3	4
6	5	2	2	3	4
6	4	2	2	3	4
5	4	2	2	3	4
6	4	3	2	4	4
29.	23	12	10	16	20

$N : SW = 100 : 56.$

8. Febr. 1916.

10,0 ccm Alkohol.

4	5	5	4	4	4
4	5	5	4	4	3
3	4	5	5	4	3
4	5	4	4	4	3
3	6	5	4	3	4
18	25	24	21	19	17

$N : SW = 100 : 118.$

Unter Zugrundelegung derselben Berechnung, die für das Gesamtergebnis für Rot und Grün aufgestellt wurde, ergeben sich für Schwarz und Weiss folgende Zahlen:

	Kubikzentimeter 90%iger Alkohol				
	0	0,75	1,0	10,0	12,5
Köckritz	100	87	—	—	122
Schmuggerow	100	74	93	192	—
Waldau	100	—	75	157	—

Werden auch hier die Differenzen gegen Normal = 100 berechnet, die Zunahme der Unterscheidungsfähigkeit mit Minus, die Abnahme mit Plus bezeichnet, so ergibt sich die folgende Tabelle:

Schwarz-Weiss Normal = 100	Kubikzentimeter 90%iger Alkohol			
	0,75	1,0	10,0	12,5
Köckritz	— 13	—	—	+ 22
Schmuggerow . . .	— 26	— 7	+ 92	—
Waldau	—	— 25	+ 57	—

Das Gesamtergebnis.

Die Unterscheidungsfähigkeit für Hell und Dunkel bei Grün und Rot wird durch Alkohol deutlich beeinflusst.

Die Einwirkung des Alkohols verläuft entsprechend dem Arndtschen Gesetz. Der Zusatz zu diesem Gesetz, dass es individuell verschieden ist, was im Einzelfall als schwacher oder starker Reiz angesprochen werden muss, findet auch in unseren Versuchen seine Bestätigung.

Während aber für das Santonin der Einfluss des wirkenden Agens speziell auf das Violettsehen, für Digitalis und Gratiola derselbe Einfluss ausschliesslich auf das Grünsehen sich geltend macht, liegt bei dem Alkohol die Sache so, dass lediglich eine Veränderung in der Schärfe des Erkennens von Hell und Dunkel in Frage kommt. Das eigenartige Verhalten der Kontrastfarbe nach Aufnahme eines der genannten Agentien zeigt dies mit aller Deutlichkeit. Beim Alkohol spielt die Kontrastfarbe gar keine Rolle, im ausgesprochenen Gegensatze zu dem Verhalten nach Aufnahme von Santonin, Digitalis und Gratiola.

Als praktisch wichtiges Ergebnis unserer Versuche ist zu betonen, dass schon verhältnismässig geringe Mengen von Alkohol bei dazu veranlagten Personen eine deutliche Abnahme der Unterscheidungsfähigkeit von Hell und Dunkel bei Grün und Rot herbeiführen können. Wie weit dies Moment in Frage kommt, wenn nicht, wie bei uns, reiner, nur mit Wasser verdünnter Alkohol genommen wurde oder aber der Alkohol in Gestalt irgeneines alkoholischen Getränkes eingeführt wurde, also unter gleichzeitiger Anwesenheit noch anderer Stoffe, soll durch weitere Untersuchungen festgestellt werden. Jedenfalls aber ist die eben genannte Eigenschaft des Alkohols an und für sich in hohem Grade überall da beachtenswert, wo das deutliche Erkennen von Rot und Grün für die Erhaltung von materiellen Werten und vor allem von Menschenleben von Wichtigkeit ist.

Die Grösse des schädlichen Raumes der Atemwege.

Von

Fritz Rohrer,
Assistenzarzt der med. Poliklinik Tübingen.

(Mit 1 Textfigur.)

Die Einwände A. Loewy's[1]) gegen den von mir angegebenen Wert der Grösse des schädlichen Raumes der Atemwege[2]) veranlassen mich, da in der Tat die danach berechnete Zusammensetzung der Alveolenluft von den vorliegenden experimentellen Bestimmungen abweicht, zu folgender Richtigstellung.

Ich möchte zunächst betonen, dass ich die mittels Bougies ausgeführte Vermessung der Bronchen der Kollapslunge[3]) für eine sehr schonende und genaue Methode halte und den in dieser Weise gewonnenen Inhaltswert des Bronchialsystems nahe dem Kollapszustand für entsprechend sicher erachte.

Die übrigen Maassangaben über die Luftwege entnahm ich der Literatur. Wie ich bereits S. 259 anführte, ist nun der dort von mir verwendete Wert des Trachealquerschnittes ein etwas zu hoher, was für die Strömungsberechnung von verschwindend kleinem Einfluss ist, dagegen für die Berechnung der Grösse des schädlichen Raumes ins Gewicht fällt und zu ändern ist. Wenn wir statt der dort benützten Querschnittsgrösse[4]) von 3,39 qcm den in der Literatur angegebenen Mittelwert[4]) von ca. 2,5 qcm verwenden, erhalten wir als Inhalt der Trachea $12 \cdot 2{,}5 = 30$ ccm gegenüber 40,7 ccm. Entsprechend ist zu ändern:

1) Pflüger's Arch. Bd. 163 S. 97—100.
2) Pflüger's Arch. Bd. 162 S. 292—295.
3) Pflüger's Arch. Bd. 162 S. 252—253.
4) Pflüger's Arch. Bd. 162 S. 259.

Gesamtinhalt der oberen Luftwege[1]) 79,3 ccm
Schädlicher Raum der Luftwege nahe dem Kollapszustand[1]) . . . . 79,3 + 72 = 151,3 ccm
Bei der Atmung nicht ändernder Teil des schädlichen Raumes[2]) . . 79,3 + 20,6 = ca. 100 ccm
Ausdruck der Abhängigkeit des schädlichen Raumes von der Lungendehnung[3]) . . . . . $100 + 51{,}4\sqrt{a}$

Bei der Berechnung des Volumdehnungskoeffizienten der Lungen: a, ist nun, was unterlassen wurde, auch das Gewebsvolumen und nicht nur der Luftgehalt zu berücksichtigen. Das mittlere Gewicht beider Lungen beträgt für erwachsene Männer[4]) ca. 954 g, entsprechend einem Gewebsvolumen von ca. 950 ccm. Wir erhalten für die verschiedenen Dehnungszustände der Lungen folgende korrigierte, abgerundete Werte der Grösse des schädlichen Raumes:

	Volumen der Lungenluft + Gewebe Liter	a	Schädlicher Raum ccm
Kollapszustand	0,6 + 0,95 = 1,55	1	150
Maximale Exspiration . . .	1,2 + 0,95 = 2,15	1,39	160
Gewöhnliche Exspiration . .	2,8 + 0,95 = 3,75	2,42	180
Gewöhnliche Inspiration . .	3,3 + 0,95 = 4,25	2,74	185
Maximale Inspiration . . .	4,9 + 0,95 = 5,85	3,77	200

Nachdem wir so zwei Fehler unseres Berechnungsverfahrens (durch die, wie ich nochmals betonen möchte, meine Berechnungen über die Strömungsverhältnisse in den Luftwegen nicht beeinflusst werden): Annahme eines zu grossen Trachealinhaltes und Vernachlässigung des Gewebsvolumens bei der Berechnung der Volumdehnungskoeffizienten der Lungen, korrigiert haben, erhalten wir für die Mittellage der Lungen eine Grösse des schädlichen Raumes von ca. 182 ccm.

Der Inhaltswert des schädlichen Raumes für die Luftwege nahe dem Kollapszustand 150 ccm scheint mir, da auf direkten Messungen beruhend, keine grosse Fehlermöglichkeit zu besitzen. Ferner ist

1) Pflüger's Arch. Bd. 162 S. 260.
2) Pflüger's Arch. Bd. 162 S. 292.
3) Pflüger's Arch. Bd. 162 S. 293.
4) Vierordt, Anatom. Daten 1906 S. 34.

durch direkte bronchoskopische Beobachtungen[1]) erwiesen, dass sich inspiratorisch die Bronchien erweitern und verlängern, was allerdings erst bei tiefen Atemzügen in Erscheinung tritt, aber immerhin beweist, dass bei der Lungendehnung eine Vergrösserung des schädlichen Raumes über 150 ccm hinaus, durch Längen- und Querschnittsdehnung der Bronchien stattfindet. Für den mittleren Lungendehnungszustand beträgt die Inhaltsvermehrung des schädlichen Raumes nach der Berechnung 32 ccm.

Die Längendehnung geht parallel der linearen Dehnung der Lungen[2]). Durch sie allein würde eine Inhaltszunahme des schädlichen Raumes, entsprechend dem Ausdruck: $100 + 51{,}4\sqrt[3]{a}$ (Typus 1 S. 248) stattfinden[3]). Für den mittleren Lungendehnungszustand berechnet sich ein Wert von 170 ccm.

Die Inhaltsvermehrung des schädlichen Raumes durch Querschnittsdehnung der Bronchen würde unter diesen Umständen ca. 12 ccm, das heisst etwa halb soviel wie durch die Längendehnung betragen. Unsere Annahmen über das Verhältnis von Durchmesser und Längendehnung der Bronchen beruhen auf einem Analogieschluss, ausgehend von den experimentellen Befunden beim Lungengefässsystem und scheinen daher etwas weniger sicher. Da aber die Querschnittsdehnung nur einen kleineren Anteil der Volumvermehrung des schädlichen Raumes bewirkt, kann eine hier liegende Fehlerquelle nur geringen Einfluss besitzen.

Für den CO_2-Gehalt der Alveolenluft bei gewöhnlicher Atemtiefe (500 ccm) erhalten wir folgenden Wert:

Der mittlere CO_2-Gehalt trockener Ausatmungsluft ist 4,05 %, der Einatmungsluft[5]) 0,04 %. Aus den Alveolen stammen $^1/_{100}$ (500 · 4,05 minus 182 · 0,04) = 20,18 ccm CO_2. Die Atemluft besitzt in den Atemwegen entsprechend der Erwärmung auf Körpertemperatur und Sättigung mit Wasserdampf ein um etwa ein Neuntel vergrössertes Volumen[6]): etw 556 ccm, in die Alveolen gelangen 556 — 182 = 374 ccm.

Der CO_2-Prozentsatz feuchter Alveolenluft ist bei gewöhnlicher Atmung: $100 \cdot \frac{20{,}18}{374} = 5{,}39$ %, entsprechend einem Partialdruck von 41,0 mm Hg, Werte, die gut im Bereich der experimentellen Bestimmungen liegen. Für trockene Alveolenluft berechnet sich der CO_2-Prozentgehalt zu 5,77 %.

---

1) Pflüger's Arch. Bd. 162 S. 277.
2) Pflüger's Arch. Bd. 162 S. 275.
3) Pflüger's Arch. Bd. 162 S. 246—248.
4) Pflüger's Arch. Bd. 162 S. 278.
5) Nagel's Handb. d. Physiol. d. Menschen Bd. 1 S. 133.
6) Pflüger's Arch. Bd. 162 S. 230.

Es ist übrigens wahrscheinlich, dass bei gewöhnlicher Atemtiefe der schädliche Raum von der durchströmenden Atemluft noch nicht vollkommen ausgewaschen wird, so dass auch hier, wie das für kleine Atemtiefen gilt, zwischen anatomischer und physiologischer Grösse des schädlichen Raumes zu unterscheiden wäre.

Da die gewöhnliche Atmung als Parallelströmung erfolgt, schiebt sich die von aussen oder von den respiratorischen Abschnitten herströmende Luft in Form eines Paraboloides[1]) in die zuführenden Atmungswege hinein. Wenn wir schematisierend den schädlichen Raum als einfaches zylinderisches Rohr S annehmen und das Atemvolumen gleich dem Inhalt des Paraboloides P, so ist die physiologische Grösse des schädlichen Raumes S' gleich dem in S liegenden Paraboloidstumpf, für dessen Inhalt sich unter Einführung der Grösse S und P folgender Ausdruck ergibt:

$$S' = S\left(1 - \frac{S}{4P}\right).$$

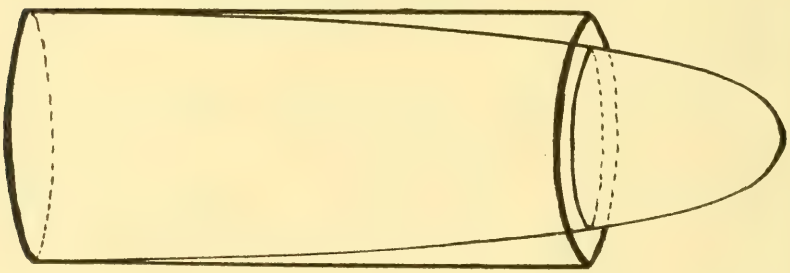


Fig. 1.

Da in dieser Formel nur Volumwerte, aber keine Längen und Durchmesser vorkommen, können die wechselnden Querschnittsverhältnisse in den Atemwegen keine wesentliche Abweichung gegenüber diesem Schema bewirken. Vergrössernd auf den physiologischen schädlichen Raum wirkt bei den Atemwegen die bei gewöhnlicher Atemtiefe allerdings geringfügige Durchmischung zentraler und peripherer Stromfäden an den Verzweigstellen und die Interdiffusion zwischen peripheren und zentralen Partien der Strombahn. Verkleinernd wirkt die frühere Abzweigung der zentralen Läppchen, wo bereits Teile der eindringenden Luft in respirierende Abschnitte gelangen und für die Auswaschung des nicht unbedeutenden peri-

1) Pflüger's Arch. Bd. 162 S. 233.

pheren Restes des schädlichen Raumes wegfallen. Gleichfalls verkleinernd wirkt die komplizierte Form der Nasenhöhle. Da die Strömung hier hauptsächlich im unteren Nasengang erfolgt, wird die Auswaschung der oberen Abschnitte der Nasenhöle langsamer erfolgen als in einem zylindrischen Rohr. Diese verschiedenen Momente besitzen, jedes einzelne für sich, keinen sehr grossen ändernden Einfluss; indem sie ferner entgegengesetzt wirken, können wir eine annähernde Kompensation voraussetzen und gelangen so zu der Ansicht, dass die zunehmende Auswaschung der Atemwege mit steigender Atemtiefe von den schematisch abgeleiteten Verhältnissen nicht wesentlich abweichen wird.

Folgende kleine Tabelle zeigt die allmähliche Zunahme der physiologischen Grösse des schädlichen Raumes mit steigender Atemtiefe. Sie nähert sich asymptotisch der anatomischen Grösse des schädlichen Raumes: 182 ccm.

Atemtiefe in Kubikzentimetern	100	200	300	500	1000	2000
Physiologische Grösse des schädlichen Raumes in Kubikzentimetern	99	140	155	165	175	178

Bei gewöhnlicher Atemtiefe sind zirka neun Zehntel des schädlichen Raumes physiologisch wirksam: 165 ccm. Für den CO_2-Gehalt der Alveolenluft berechnen sich die Werte: feuchte Alveolenluft 5,17 % CO_2 gleich einem Partialdruck von 39,3 mm Hg. Trockene Alveolenluft: 5,53 % CO_2.

Für eine Atemtiefe von 240 ccm, bei welcher Loewy eine Grösse des schädlichen Raumes von 140 ccm annahm[1]), erhalten wir einen naheliegenden Wert: 147 ccm. Wir müssen an der Ansicht festhalten, dass dieser Wert nur eine beschränkte Gültigkeit für diese kleine Atemtiefe besitzen kann.

Die Grösse des schädlichen Raumes wird mit der Grösse des Individuums variieren, und zwar als Volumwert wahrscheinlich proportional dem Körpervolumen bzgl. -gewicht. Wenn der Wert von 182 ccm für einen Mann von 70 kg Gewicht als geltend angenommen wird, erhalten wir die Übersicht:

Körpergewicht in Kilogramm . .	10	20	30	40	50	60	70	80
Grösse des schädlichen Raumes in Kubikzentimetern	26	52	78	104	130	156	182	204

1) Pflüger's Arch. Bd. 58 S. 424—427.

Wenn wir zum Vergleich mit unserer metrisch-rechnerischen Bestimmung der Grösse des schädlichen Raumes die Werte heranziehen, welche indirekt aus Untersuchungen über den Gaswechsel der Lungen abgeleitet worden sind, müssen wir zunächst auf eine Fehlerquelle hinweisen, die dieser Methode eigen ist und sie unter gewissen Umständen direkt unbrauchbar macht.

Diese indirekte Methode geht von folgender Überlegung aus: Wenn A das Volumen eines Atemzuges bei 37° C. mit H_2O-Dampf gesättigt ist, S' die physiologisch wirksame Grösse des schädlichen Raumes, x der CO_2-Prozentgehalt der Exspirationsluft, z der nach tiefer Exspiration bestimmte CO_2-Prozentgehalt der Alveolenluft, so besteht, wenn bei Inspiration gewöhnlicher Luft der CO_2-Gehalt dieser zu vernachlässigen ist, die Gleichung[1]):

$$A \cdot x = (A - S') \cdot z \quad \text{oder} \quad S' = A \cdot \frac{z - x}{z}.$$

Dieser Gleichung liegt die Annahme zugrunde, dass der in die respiratorischen Abschnitte gelangende Anteil des Atemvolumens: $A - S'$, durch mechanische Mischung und Diffusion den gleichen CO_2-Prozentgehalt wie die Alveolenluft erreiche, bevor er wieder exspiriert wird, dass heisst, dass die Lungenluft homogen sei. Dass diese Annahme nicht vollständig zutrifft, wird in einer eben erschienenen Arbeit von C. Sonne[2]) dargelegt.

Es ist ferner wahrscheinlich, dass bei grösserem Atemvolumen in der Minute die Mischungsvorgänge zwischen Alveolen- und Atemluft nicht so vollständig erfolgen wie bei gewöhnlicher Atmung. Es ist dann z_1 der in die Lungen gelangten Atemluft kleiner als z der Alveolenluft, und wenn in obiger Gleichung nun fälschlich z statt z_1 benützt wird, müssen sich, da der Ausdruck $\frac{z - x}{z}$ mit wachsendem z grösser wird, für den schädlichen Raum zu hohe Werte ergeben, und zwar um so höhere, je grösser die Differenz zwischen z_1 und z ist. Wenn, wie wir annehmen, mit steigendem minutlichen Atemvolumen die Mischung unvollständiger wird, $z - z_1$ also zunimmt, so wird die Anwendung der obigen Formel, in welcher $z_1 = z$ angenommen ist, eine scheinbare, der Atemvolumvermehrung parallele, beständige Vergrösserung des schädlichen Raumes ergeben.

---

1) Ergebn. d. Physiol. von Asher-Spiro XIV. Jahrg. S. 352.

2) Über die Homogenität der Lungenluftmischungen. Pflüger's Arch. Bd. 163 S. 75—96.

Eine Bestätigung dieser Ausführungen sehe ich in einer Versuchsreihe von Douglas und Haldane[1]), wo für eine Versuchsperson bei einer Minutenmenge der Atemluft von 7,67 Liter die wirksame Grösse des schädlichen Raumes zu 160 ccm, bei 60,9 Liter pro Minute aber zu 622 ccm pro Atemzug berechnet ist.

Dass diese ausserordentliche Volumänderung des physiologisch wirksamen schädlichen Raumes von einer Veränderung der Beschaffenheit der Bronchen bedingt sei, also von einer derartigen Inhaltsvermehrung des anatomischen schädlichen Raumes, wie Douglas vermutet[2]), halte ich nicht für wahrscheinlich. Die Bronchialquerschnitte müssten dann eine ganz unmögliche Erweiterung erfahren. Dagegen wird die Beobachtung erklärbar als eine bloss scheinbare Vergrösserung des schädlichen Raumes, wenn man für diese grossen Atemvolumina eine unvollständige Mischung mit der Alveolenluft annimmt.

Diese indirekte Methode der Bestimmung der physiologischen Grösse des schädlichen Raumes wird also nur für gewöhnliche Atemtiefen, wo eine einigermaassen homogene Beschaffenheit der Lungenluft wahrscheinlich ist, brauchbare Werte geben. Von Douglas werden drei derartige Bestimmungen angeführt[3]): 142, 160, 189 ccm. Der Mittelwert, ca. 164 ccm, entspricht unserer Angabe von 165 ccm für die physiologisch wirksame Grösse des schädlichen Raumes bei gewöhnlicher Atemtiefe. Wir können aus dieser Übereinstimmung schliessen, dass der von uns berechnete Wert annähernd in der Mitte der individuellen Variationsbreite liegt. Das gleiche gilt für die von uns angegebene anatomische Grösse des schädlichen Raumes.

Zusammenfassung.

Der schädliche Raum bei der Atmung ist eine weitgehend veränderliche Grösse, deren Abhängigkeit von den ihn beeinflussenden Momenten nur durch möglichst genaue Analyse der morphologischen und funktionellen Verhältnisse der Atemwege einzusehen ist.

1. Die anatomische Grösse des schädlichen Raumes bestimmt sich für den unserer Untersuchung zugrunde gelegten Fall zu 150 ccm für die Atemwege nahe dem Kollapszustand; sie berechnet

1) Ergebn. d. Physiol. XIV. Jahrg. S. 353.
2) Ergebn. d. Physiol. XIV. Jahrg. S. 353.
3) Ergebn. d. Physiol. XIV. Jahrg. S. 352 u. 353.

sich unter Berücksichtigung des Verhaltens der Bronchen bei der Lungendehnung zu 182 ccm für einen mittleren Dehnungszustand der Atemwege; sie ändert zwischen maximaler Exspiration (160 ccm) und maximaler Inspiration (200 ccm) um 40 ccm. Die anatomische Grösse des schädlichen Raumes verhält sich wahrscheinlich proportional dem Körpergewicht. Sie wird auch bei gleich schweren Individuen eine gewisse Schwankungsbreite besitzen. Unser Fall liegt, wie der Vergleich mit anderen Bestimmungen zeigt, etwa in der Mitte der individuellen Variationsbreite.

2. Die physiologisch wirksame Grösse des schädlichen Raumes ist abhängig von der Atemtiefe. Bei gewöhnlicher Atemtiefe (500 ccm) sind zirka neun Zehntel des schädlichen Raumes, ca. 165 ccm, physiologisch wirksam; für eine Atemtiefe von 240 ccm sind ca. 147 ccm wirksam, entsprechend dem für diese kleine Atemtiefe von Loewy ermittelten Wert von 140 ccm.

Die indirekte Bestimmung der physiologisch wirksamen Grösse des schädlichen Raumes aus Untersuchungen des Lungengaswechsels gibt für gewöhnliche Atemtiefe einen mit unserer Ermittlung gut übereinstimmenden Mittelwert: ca. 164 ccm. Die hohen Werte, welche für grosse Atemvolumina erhalten werden, sind abzulehnen, indem hier die Vorbedingung für die Anwendung dieser indirekten Methode, die gleichmässige Durchmischung von Atemluft und Lungenluft, nicht vorhanden ist.

(Aus der medizinischen Universitäts-Poliklinik in Bonn.)

Röntgenologische Studien über die physiologische Verdauung beim Kaninchen und beim Hund sowie über die Einwirkung des Resaldols auf den Magen-Darmkanal des Hundes.

Von

Richard Henrichs.

(Mit 71 Textfiguren.)

Die normalen Magen- und Darmbewegungen sowie deren Beeinflussung durch Medikamente konnten früher nur an Magen- bzw. Darmfistelkranken sowie durch Vivisektion studiert werden. Erst durch die grossen Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgendurchleuchtung, Röntgenphotographie und Röntgenkinematographie war es möglich, die von den Klinikern gefundenen Resultate kritisch nachzuprüfen. Dazu ist die röntgenologische Kontrolle ohne jegliche eingreifende Maassnahmen, wodurch das Allgemeinbefinden der Versuchstiere mehr oder minder stark beeinflusst werden könnte. In dieser Arbeit soll berichtet werden über die physiologische Verdauung einer Baryumsulfat-Mahlzeit beim Kaninchen und beim Hund sowie über die Einwirkung des Resaldols auf den Magen- und Darmkanal des Hundes. Die Aufnahmen der einzelnen Serien wurden mit dem Ideal-Röntgenapparat von Reiniger-Geppert & Schall hergestellt. Das Versuchstier lag dabei auf dem Bauche gestreckt, auf einer Hauffe-Platte 28 : 24. Der Röhrenabstand betrug 50 cm, die Belichtungszeit $^1/_{20}$ Sekunde, die Stromstärke 50 Milliampere. Beim Kaninchen wurden zwei Normalserien röntgenologisch kontrolliert, beim Hund wurden drei Normalserien den Versuchsreihen mit Resaldol in der Dosis von 0,5, 1,0 und 2,0 g vorausgeschickt. Als Kontrastmittel wurde chemisch reines Baryumsulfat verwandt wegen seiner Geschmacklosigkeit, Reizlosig-

keit und seines Mangels an giftigen resorptiven Nebenwirkungen. Die Technik der Baryumsulfat-Mahlzeit, die Fütterung und Anordnung der röntgenologischen Kontrolle ist in den Versuchsreihen selbst ausführlicher beschrieben. Ich beginne jetzt mit der genauen Schilderung der Versuchsreihen selbst.

Versuche am Kaninchen.

I. Röntgenologische Studien über die physiologische Verdauung einer $BaSO_4$-Mahlzeit beim Kaninchen.

Es wurden zu diesen Versuchen mittelschwere Kaninchen von der deutschen Rasse gewählt. Das Tier wog 2,8 kg. Geschlecht: männlich.

a) Technik der Baryumsulfat-Mahlzeitbereitung: Es wurden ca. 30 g $BaSO_4$ in ein gewöhnliches Brötchen eingebacken, so dass das Gesamtgewicht ca. 60 g betrug. Da das Brötchen beim Erkalten wegen seines Baryumgehaltes sehr hart wird, musste es mit wenig Wasser aufgeweicht werden, um es dem Kaninchen einigermaassen schmackhaft zu machen.

b) Fütterung: Da das Kaninchen ausgesprochener Pflanzenfresser ist, so war es schwierig, das Baryum in irgendeiner Futterform dem Kaninchen einzuverleiben. Am einfachsten wäre die Fütterung mit einer mit Mondamin und Zucker bereiteten Baryummahlzeit gewesen, wie sie bei der Durchleuchtung beim Menschen benutzt wird. Diese Baryummahlzeit wurde jedoch vom Kaninchen hartnäckig verweigert. Mehr Erfolg hatte man mit baryumhaltigen Brötchen. Damit die Kaninchen das Baryumbrötchen schnell und restlos frassen, war eine vorherige Fastenzeit von 3 Tagen nötig. Die Fütterung des Brötchens war gewöhnlich in ca. 5—10 Minuten beendet.

c) Aufnahmen: Nach Beendigung der Fütterung wurden dann nach Möglichkeit alle 2 Stunden Röntgenaufnahmen gemacht. Beim Kaninchen, Serie A, wurde die Fütterung vormittags 10 Uhr vorgenommen; die erste Aufnahme erfolgte um 11 Uhr vormittags, dann weitere Aufnahmen in Abständen von je 2 Stunden bis zum Abend. Die letzte Aufnahme wurde abends 7 Uhr, das heisst also 9 Stunden nach beendigter Fütterung, aufgenommen; dann erst folgten weitere Aufnahmen nach 32 und 48 Stunden. Um nun die fehlenden Stunden der Zwischenzeit gleichfalls röntgenologisch zu

verfolgen, wurde das Kaninchen abends 8 Uhr gefüttert und in den Stunden 14, 16, 18, 20, 22, 37, 41, 45, 47, 61, 63, 65 je eine Aufnahme gemacht.

Genaue Beschreibung der Aufnahmeserien beim Kaninchen.

Serie A.

Nachdem das Kaninchen 3 Hungertage gehabt hatte, wurde am Morgen des vierten Tages die Fütterung mit dem obenerwähnten Baryumbrötchen vorgenommen, und zwar 1/4 vor 10 Uhr vormittags. Die Fütterung war um 10 Uhr beendet. Eine Stunde später wurde mit den röntgenologischen Serien begonnen.

Erste Aufnahme um 11 Uhr vormittags, das heisst nach einer Stunde. Das Röntgenbild (Fig. 2) des mit baryumhaltigem Inhalt gefüllten Magens zeigt gegenüber der natürlichen Magenform starke Abweichung.

Normale Kaninchenmagenform siehe Skizze.

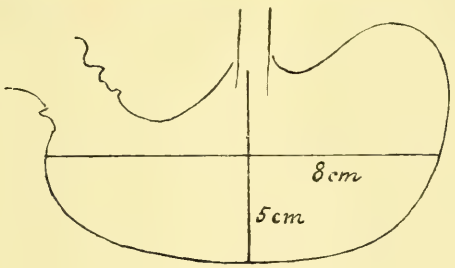


Fig. 1.

Der Magen zeigt deutliche Füllung, jedoch legt sich der Inhalt nicht prall der Magenwand an. Sowohl an der kleinen wie der grossen Curvatur sind deutliche Aussparungen sichtbar. Die deutliche, scheinbar lufthaltige Aussparung am Übergang der kleinen Curvatur in die grosse ist wohl als Magenblase zu deuten, die durch die mit der Nahrung verschluckten Luft entsteht. Eine zweite Aussparung findet sich an der linksseitigen Hälfte der Curvatura major. Dass diese auf noch im Magen befindliche, nicht baryumhaltige Nahrung zurückzuführen ist, scheint unwahrscheinlich nach den drei vorausgegangenen Hungertagen, vielmehr ist sie dadurch bedingt, dass die Tiere die Nahrung hastig, ohne richtig zu kauen, hinunterschlucken und dadurch eine pralle Ausdehnung des Mageninhaltes an die Magenwand unmöglich ist. In der Gegend des

Antrum pyloricum sind dann deutliche oberflächliche, breite Wellen, denen tiefe, starke Wellen an der kleinen Curvatur in dieser Gegend entgegenkommen. Auch röntgenoskopisch sind die Wellen auf dem Leuchtschirm zu verfolgen.

Zweite Aufnahme nach 3 Stunden (Fig. 3): Der Mageninhalt hat sich in toto verkleinert und zeigt ein deutlich verändertes Bild. Die obenerwähnte, als Magenblase gedeutete Aussparung ist in wenig veränderter Form vorhanden, die zweite Aussparung am Fundus ist geschwunden, sehr wahrscheinlich durch den breiigen Zerfall der grösseren Mageninhaltsstücke unter dem Einfluss des Magensaftes. Der Mageninhalt legt sich daher glatt der Magenwand an. Während der Fundus noch deutlich vortretende pralle Füllung zeigt, ist das Bild des Antrum pyloricum nicht mehr so scharf hervortretend, weil ein Teil seines Inhaltes schon in den Darm übergetreten ist. Starke, tiefgreifende peristaltische Wellen an der kleinen Curvatur des Antrum und grosse, oberflächliche an der grossen Curvatur sind auch hier deutlich sichtbar. Auch der Darm zeigt in seinen verschiedenen Abschnitten reichliche Füllung. Zur genaueren und besseren Deutung der Darmverhältnisse seien kurz die wichtigsten anatomischen Einzelheiten des Kaninchendarmes erwähnt[1]):

Der gesamte Darmkanal besteht aus zwei Teilen, dem Dünndarm, Intestinum, und Dickdarm, Intest. crassum. Den Dünndarm teilt man wieder ein in Duodenum, Jejunum, Ileum. Das Duodenum bildet, wie auch beim Menschen, eine hufeisenförmig gebogene Schlinge, die Duodenalschlinge. Man kann am Duodenum zwei horizontale und zwei vertikale Partien unterscheiden. Die Pars horizontalis superior wendet sich vom Pylorus aus nach rechts, gleichzeitig etwas dorsalwärts. Darauf folgt die Pars descendens verticalis, die längste des ganzen Darmstückes, dann die nach links gerichtete Pars horizontalis inf. und endlich noch eine kurze Pars ascendens. Eine genauere Differenzierung von Jejunum und Ileum ist anatomisch und auch funktionell nicht möglich. Um seiner Funktion, das heisst der Resorption der Speisen gerecht zu werden, wird der Darm, abgesehen von den Drüsen, befähigt, durch die Struktur seiner Wand. Die Muskularis des Darmes besteht aus äusseren Längs- und inneren Ringfasern. Sie nimmt vom Pylorus

1) U. Gerhardt, Das Kaninchen. Verlag von Dr. Werner Klinkhardt. 1909.

bis gegen das Ende des Dünndarms hin allmählich an Stärke ab. Die Gesamtlänge des Kaninchendarmes beträgt etwa 3 m.

Der Dünndarm mündet unvermittelt in den Anfangsteil des Dickdarms, den beim Kaninchen ganz enorm grossen Blinddarm (Coecum). Das Coecum des Kaninchens fasst etwa das Zehnfache des Mageninhaltes. An der Einmündungsstelle des Dünndarms in den Dickdarm liegt die Valvula ileocoecalis, eine ventilartige, ins Lumen vorspringende Falte, die einen Rücktritt der Ingesta in den den Dünndarm verhindert. Der Blindsack des Coecums ist an 40 cm lang, wovon zirka 10 cm auf den Processus vermiformis fallen. Der Proc. vermif. ist dickwandig, inwendig mit Lymphfollikeln austapeziert, aussen etwas kolbig angeschwollen.

Das Kolon zeigt gegenüber dem menschlichen Kolon grosse Differenzen im Verhältnis der einzelnen Kolonabschnitte zueinander. Das Kolon zeigt nur in seinem Anfangsteil eine, dem Kolon gegenüber dem Dünndarm entsprechende Weite, während es dann nach kurzem Verlauf ganz bedeutend an Dicke abnimmt, so dass es den Dünndarm am Anfang nicht übertrifft. Man kann das Kolon, wie beim Menschen, in das Colon ascendens, Colon transversum und Colon descendens einteilen. Schon im Colon asc. verlieren sich Taenien und Haustren, das Querkolon verläuft unterhalb des Magens bereits glatt und dünndarmähnlich zur linken Seite des Körpers und steigt dann in der Fossa iliaca herab, wo es ohne deutliche Grenze mit einer nur schwach ausgebildeten S-förmigen Krümmung, Flexura sigmoidea, in das Rektum übergeht.

Die topographischen Verhältnisse der einzelnen Teile des Darmkanals werden mehr als bei anderen Säugentieren erschwert durch die Grösse und eigentümliche Lage des Blinddarmes. Der bei weitem grösste Teil der rechten Hälfte der Bauchhöhle wird von diesem Darmabschnitt eingenommen. Das Coecum ist schneckenförmig aufgewunden und mit seinem blinden Ende kopfwärts gebogen. Der Processus vermiformis wird von einer Kolonschlinge umfasst.

Dritte Aufnahme nach 7 Stunden (Fig. 4): Der Magenfundus ist bis auf hängengebliebene baryumhaltige Wandreste leer. Die Konturen des Magens sind besonders deutlich, da hier durch das in gleicher Strahlenrichtung liegende baryumhaltige Material der vorderen und hinteren Magenwand eine vermehrte Absorption von Röntgenstrahlen eintreten muss. Ein zirka walnussgrosser Rest befindet sich im Antrum pyloricum, wodurch dieses deutlich scharf hervortritt.

Leichte Andeutung von peristaltischen Wellen sieht man an der kleinen Curvatur, die grosse Curvatur im Antr. pyloricum ist durch gefüllten Dickdarm verdeckt. Der Dünndarm tritt nur stellenweise

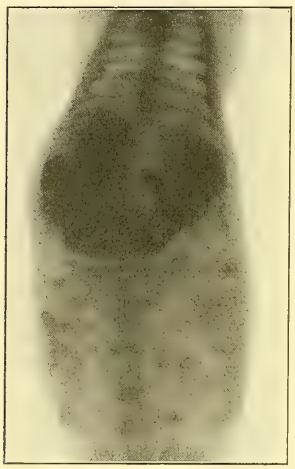


Fig. 2.

Fig. 3.

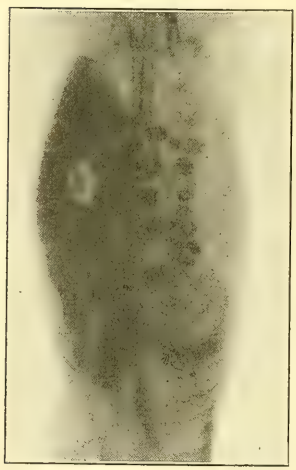


Fig. 4.

Fig. 5.

und undeutlich hervor. Das Coecum ist gut gefüllt, zeigt schöne Schneckenform und deutliche Segmentierung. Den Dickdarm sieht man von der rechten unteren Bauchhälfte medial von der Schnecke zum Pylorus aufsteigen, um sich dann quer zur linken Seite, der

grossen Magencurvatur entlang allmählich zu verlieren; reichliche Scybalae im distalen Kolon.

Vierte Aufnahme nach 9 Stunden (Fig. 5): Das Antrum pyloricum ist leer; die Magenwand zeigt durch die Auskleidung mit restierendem baryumhaltigen Material ein etwas verschwommenes Aussehen; die Kontur, besonders des Fundus ist sehr scharf vortretend. Das Coecum hat sich verkleinert und ist mehr auf den lateralen Teil der rechten Bauchhöhle verlagert. Schneckenform und Segmentierung ist nicht mehr zu erkennen. Der Anfangsteil des Kolons ist nicht zu sehen, durch die sehr reichlichen, scharf hervortretenden Scybalae, die mehr als ein Drittel der Bauchhöhle erfüllen und im medialen Drittel besonders dicht gelagert sind.

Fig. 6.

Fünfte Aufnahme nach 32 Stunden (Fig. 6): Der Magen, Dünndarm und Dickdarm ist durch die inzwischen erfolgte Fütterung mit baryumfreier Nahrung nicht mehr so scharf hervortretend. Durch die Vermengung der zurückgebliebenen baryumhaltigen Wandreste mit baryumfreier Nahrung sind die Bilder des gesamten Magen-Darmtraktus etwas verschwommen.

Serie B.

Fütterung desselben Kaninchens wie bei Serie A. Die Fütterung wurde mit derselben Nahrung und unter den gleichen Bedingungen wie dort vorgenommen.

Erste Aufnahme nach 14 Stunden (Fig. 7): Der Magen ist in seiner Gesamtheit gut gefüllt; die Magenkonturen sind glatt bis auf eine grosse, zirka 1 cm breite und 3 cm tiefe Aussparung im Antrum pyloricum, die wohl als tiefgehende, breite peristaltische Welle zu deuten ist. Dieser tiefen Aussparung an der kleinen Curvatur entspricht eine breitere, der grossen Curvatur entlang laufende, mehr oberflächliche. Der Dünndarm ist nur teilweise durch dichtere Schatten sichtbar; das Coecum ist noch stark gefüllt, einzelne lufthaltige Stellen heben sich scharf aus den übrigen dichtgefüllten

Partien ab. Beginn der Scybalabildung am unteren Ende des Coecums, in gerader Reihe zum Pylorus aufwärtssteigend; vereinzelte Scybalae in den distaleren Dickdarm abwärtssteigend.

Zweite Aufnahme nach 16 Stunden (Fig. 8): Der Inhalt des Magenzentrums hat sich zum Pylorus vorgeschoben, wodurch das Antrum pyloricum, stark gefüllt, deutlich hervortritt. Die gesamte Magenwand des Fundus zeigt noch reichliche restierende baryumhaltige Inhaltsmassen. Die Konturen des Fundus sind durch das Weiterfortschreiten unscharf geworden. Der Dünndarm zeigt stellenweise fleckige Zeichnung; die Füllung des Coecums hat etwas abgenommen. Die Scylababildung ist wie in der ersten Aufnahme vom unteren Ende des Coecums zum Pylorus aufwärtssteigend. Der Dickdarm ist durch einzelne voneinander getrennt liegende Scybalae angedeutet.

Dritte Aufnahme nach 18 Stunden (Fig. 9): Ein Teil der baryumhaltigen inneren Auskleidung des Magens hat sich von der Magenwand abgelöst und sich etwas pyloruswärts vorgeschoben. Es entsteht dadurch zwischen der äusseren Magenwand, die wegen der doppelten Absorption scharf hervortritt und dem abgelösten vorgeschobenen Teil eine an Baryum weniger reiche Partie, die also auf dem Bilde auch heller erscheinen muss. Auch im oberen Fundus sieht man eine sich stückweise von der Magenwand loslösende Inhaltsmasse. Dadurch, dass diese letzten baryumhaltigen Massen sich zum Antrum pyloricum vorschieben und es besser füllen, sieht man in dieser Gegend auch wieder deutlich die oben erwähnten, von der kleinen und auch von der grossen Curvatur ausgehenden peristaltischen Wellen. Dünndarm, Coecum und Dickdarm sind wegen der Kleinheit der Platte nicht gut zu beurteilen.

Vierte Aufnahme nach 20 Stunden (Fig. 10): Der Magen gibt einen diffusen, gegen die früheren Aufnahmen weniger deutlichen Schatten, da der baryumhaltige Inhalt nur noch dünn der Magenwand anhaftet; an einzelnen Stellen mehr, an anderen weniger, daher eine gewisse Marmorierung in der Zeichnung der Magenwand. Der Dünndarm ist durch eine dünne, feine Innenauskleidung seiner Wand mit fein verteiltem Baryum gleichfalls angedeutet; dadurch, dass sich die baryumhaltigen Inhaltsmassen auf den gesamten Magen-Darmtraktus verteilt haben, treten natürlich die einzelnen Teile desselben durch eine weniger intensive Füllung auch weniger deutlich hervor. Das Coecum und auch seine Segmentierung ist jedoch noch deutlich

zu erkennen. Reichliche, zum Teil sehr grosse Scybalae zeigen den Verlauf des Dickdarmes an.

Fünfte Aufnahme nach 22 Stunden (Fig. 11): Der Magen, der vollständig leer ist, zeigt immer noch die fleckige Zeichnung der Magenwand. Auch die bisher stets scharf gezeichnete Kontur erhält jetzt Lücken. Der Dünndarm ist in dünnen Strängen angedeutet. Das Coecum tritt in seiner Gesamtheit gegen die vierte Aufnahme wieder stärker hervor, was wohl darauf zurückzuführen ist, dass ein grösserer Teil des Dünndarminhaltes ins Coecum übergetreten und dadurch ein intensiveres Hervortreten bedingt ist. Am unteren Coecum hebt sich eine zirka walnussgrosse, lufthaltige Stelle deutlich ab. Die Scybalabildung hat sehr stark zugenommen, die Scybala erfüllen den grössten Teil des gesamten Dickdarmes.

Sechste Aufnahme nach 37 Stunden (Fig. 12): Die Abbildung der Magenwand zeigt eine mehr gleichmässige Abbildung gegen vorher. Die grossfleckige Tigerung der Magenwand ist nicht mehr so ausgesprochen; dies ist durch die inzwischen erfolgte Fütterung mit baryumfreier Nahrung, wodurch die Wandreste mit der neuen Nahrung vermengt und gleichmässiger verteilt wurden, bedingt. Ein Teil des im Magen zurückgebliebenen Baryums ist mit der baryumfreien Nahrung in den Dünndarm übergetreten, wodurch die letztere sich wieder deutlicher und in grösserer Ausdehnung auf der Platte präsentiert. Das Coecum tritt nicht so scharf wie in voriger Aufnahme hervor; hat sich auch deutlich verkleinert, Scybalabildung ist ebenso reichlich wie im vorhergehenden Bilde, den Dickdarm fast in seiner ganzen Länge ausfüllend.

Siebente Aufnahme nach 41 Stunden (Fig. 13): Der Magen war in der siebenten Aufnahme gut gefüllt, trat aber durch den verminderten Baryumgehalt nicht so scharf hervor, wie es natürlich bei den früheren Aufnahmen nach Fütterung von Baryumbrötchen der Fall war. Der Magen zeigt jetzt in seinem Fundus und im Antrum pyloricum eine deutliche Verminderung seiner Inhaltsmasse. Die Dünndarmfüllung hat weiterhin erheblich zugenommen, so dass er, wenn auch nicht so scharf, immerhin in grosser Ausdehnung sichtbar ist. Das Coecum hat durch den Übertritt der neuen Ingesta aus dem Dünndarm wieder an Grösse, sowohl an Länge wie an Breite, erheblich zugenommen. Die Zeichnung des Coecums ist natürlich dem verminderten Baryumgehalt im Verhältnis zu der grossen Inhaltsmasse auch weniger scharf hervortretend, was be-

sonders deutlich zu erkennen ist bei einem Vergleich mit der Coecumfüllung bei Baryummahlzeit etwa an der dritten und vierten Aufnahme in Serie A. Die Scybalabildung ist reichlich und zeigt gegen frühere Aufnahmen wenig Veränderung.

Achte Aufnahme nach 45 Stunden (Fig. 14): Der Magenschatten nimmt an Deutlichkeit immer mehr ab. Die Dünndarmfüllung ist weniger als in voriger Aufnahme, Coecum hat dagegen an Grösse noch etwas zugenommen, dagegen ist die Scybalaebildung ebenso reichlich und wenig verändert gegen vorher. Besonders ist das S. romanum durch die gedrängte Lagerung der Scycalae deutlich zu erkennen.

Neunte Aufnahme nach 47 Stunden (Fig. 15): Diese Aufnahme zeigt gegenüber der achten Aufnahme ganz bedeutende Veränderungen. Der Magen zeigt eine feine Marmorierung seiner Wand, besonders im oberen Fundusteil. Der Dünndarm ist auf dem Bilde nur zum kleinen Teil linkerseits unterhalb des Magens sichtbar, zum grössten Teil wird er durch die gegen die frühere Aufnahme sehr auffallende Verlagerung des Coecums nach links verdeckt. Die grössten, das heisst zuerst gebildeten Scybalae steigen nicht von dem schneckenförmigen Coecum gleich senkrecht aufwärts zum Pylorus, sondern bilden erst eine Scybalareihe, die bis zum linken Bauchrand reicht, dort umbiegt und pyloruswärts verschwindet. Der Dickdarm ist mit Scybalae reichlich angefüllt. Man sieht auf diesem Bilde deutlich, wie die zuerst gebildeten Scybalae gross und undeutlich sind, die später an Grösse ab, an Baryumgehalt relativ zunehmen, ihr Bild also kleiner und verschärfter zum Ausdruck kommt.

Zehnte Aufnahme nach 61 Stunden (Fig. 16): Der Magen zeigt scharfe Konturen im Fundusteil, und zwar vom obersten Teil des Fundus der grossen Curvatur entlang bis zur Magenmitte reichend. Dieser sichelförmige Schatten ist durch die letzten konzentriert gelagerten Baryumreste bedingt und tritt, wie schon oben erwähnt, durch doppelte Absorption von Röntgenstrahlen an der vorderen und hinteren Magenwand scharf hervor. Der Dünndarm ist nicht zu erkennen, ist somit leer von der Kontrastmahlzeit. Das Coecum beginnt sich allmählich wieder in seine alte Lage, das heisst in die rechte Bauchhälfte zurückzuziehen, denn es füllt einen viel geringeren Teil der linken Bauchhälfte als früher, das heisst in der neunten Aufnahme aus. Die grossen Scybalae beschreiben einen in

die linke Bauchhälfte weit hervorragenden Bogen, der sich am Antrum pyloricum nach dem Pylorus zu verliert. Die Dickdarmfüllung mit kleineren an Baryum konzentrierteren Scybalae tritt deutlich hervor.

Fig. 7.

Fig. 8.

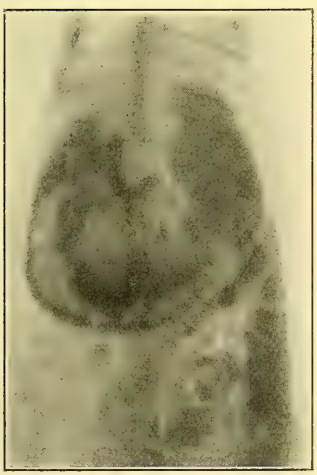


Fig. 9.

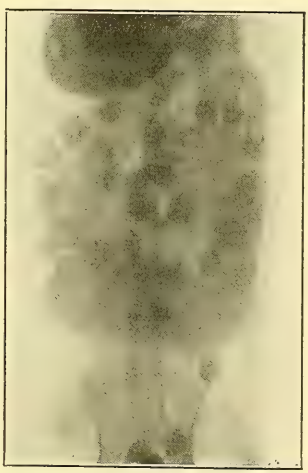


Fig. 10.

Elfte Aufnahme nach 63 Stunden (Fig. 17): Der Magen ist in seiner Gesamtheit gut zu erkennen; das Antrum pyloricum wird nicht mehr durch die reichlichen Scybalae verdeckt. Die gesamte äussere Magenkontur ist scharf gezeichnet. Der Baryumstreifen ist

am breitesten und intensivsten im Fundus; hier von ca. 1 cm Breite. Der Dünndarm ist nicht genauer zu differenzieren. Das Coecum hat noch so viele baryumhaltige Wandreste, um immer noch deut-

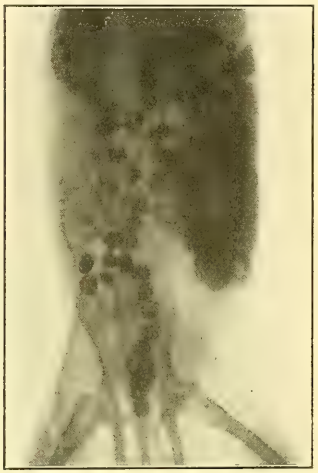


Fig. 11.

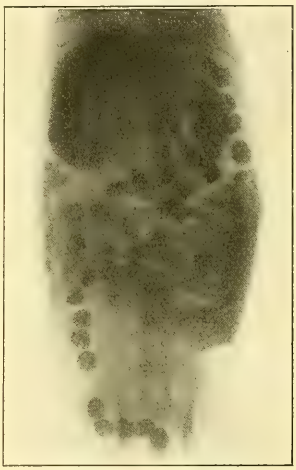


Fig. 12.

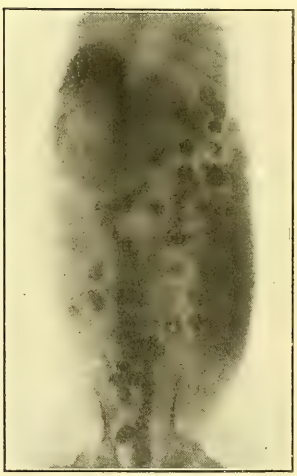


Fig. 13.

Fig. 14.

lich hervorzutreten. Sein in die linke Bauchhälfte vorragender Teil geht weiter nach rechts zurück; sein äusserster Teil ist zum Beispiel gegen die zehnte Aufnahme um ca. 1 cm der Wirbelsäule näher gerückt. Die Scybalae sind von ihrer Bildung bis zu ihrer Um-

gestaltung im Dickdarm und Rektum genau zu verfolgen. Die ersten Scybalae am Coecum sind noch unscharf und weniger gut gerundet. Auf ihrem bogenförmigen (nach links konvexen) Weg werden sie

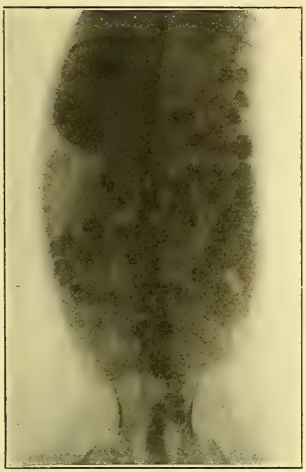


Fig. 15.

Fig. 16.

Fig. 17.

Fig. 18.

deutlicher, verkleinern sich in der Gegend des Pylorus und treten scharf und verkleinert im distalen Ende des Dickdarms hervor.

Zwölfte Aufnahme nach 65 Stunden (Fig. 18): Der Magen zeigt immer noch die scharfe Randzeichnung. Sie ist allerdings im Fundus-

teil schmäler und zeigt vereinzelt, besonders an der grossen Curvatur pyloruswärts kleine und grössere Lücken. Der Dünndarm ist nicht zu erkennen, scheint also keine konzentrierteren baryumhaltigen Ingesta zu haben. Die Coecumzeichnung ist verschwommen, die Segmentation ist nur bei scharfer Beobachtung noch zu erkennen. Vereinzelte hellere Stellen deuten auf Luftansammlungen im Coecum. Das Coecum ist in seine Normallage, das heisst ins laterale, rechte Drittel der Bauchhöhle zurückgekehrt. Im S. romanum und in der Ampulla recti sind noch vereinzelte Scybalae sichtbar.

Zusammenfassung.

Die röntgenologische Kontrolle von den Vorgängen des Magen-Darmtraktus beim Kaninchen ist mit vielen Schwierigkeiten verknüpft. Schon die normale physiologische Verdauung einer Baryumsulfatmahlzeit bis in alle Einzelheiten zu verfolgen, erfordert die Innehaltung einer ganzen Reihe von Maassnahmen. Zunächst ist bei der baryumhaltigen Fütterung darauf zu achten, dass das Baryumsulfat in einer für das Kaninchen schmackhaften Futterform ihm einverleibt wird. Die Benutzung von Schläuchen beim Kaninchen ist oft sehr schwierig, zudem ist es auch sehr zweifelhaft, ob man nach einer solchen mehr oder weniger angreifenden Prozedur noch von einer normalen „physiologischen" Magenverdauung reden kann. Der Nachteil der Kontrolle nach Einnahme von $BaSO_4$-haltigen Brötchen liegt darin, dass der Magen nicht die scharfen Konturen hat, wie das zum Beispiel nach Einnahme einer dickflüssigen, breiigen $BaSO_4$-Mahlzeit beim Menschen auftritt, weshalb eine vorherige Aufweichung des Baryumbrötchens stets vorzunehmen ist, damit sich dieser zerkleinerte weiche Brei gut der Magenwand anlegen kann. Normalerweise ist nach ca. 9 Stunden der Mageninhalt in den Darm eingetreten. Der Magen verfügt dann nicht mehr über freie Inhaltsmasse, ist jedoch auch noch lange nicht baryumfrei. Der Magen zeigt oft noch nach 65 Stunden, also zu einer Zeit, bei der normalerweise eine Baryummahlzeit den gesamten Magen-Darmtraktus passiert hat, deutliche Wandzeichnung. Die der baryumsulfathaltigen Fütterung folgenden baryumfreien Fütterungen vermischen dann die noch an der Innenwand sitzenden baryumhaltigen Ingesta mit der neuen baryumsulfatfreien Inhaltsmasse; es gibt dann ganz neue Bilder, ganz verändert und verschwommener. Ein weiteres Moment zur Erschwerung der Differenzierung der Einzelheiten der Darmverdauung

ist die frühzeitige Scybalabildung, die schon nach 3 Stunden zu erkennen ist; ferner die komplizierten anatomischen Verhältnisse beim Kaninchen. Die Beurteilung der Darmverhältnisse ist ganz besonders schwierig durch die eigenartige Lagerung des Darmes und auch die enorme Grösse des Coecums, wodurch dieses den grössten Teil der rechten Bauchhälfte ausfüllt und auch bei Verlagerung nach links den grössen Teil des Dünndarms vollkommen verdeckt. Ein weiterer Nachteil der röntgenologischen Kontrolle ist die lange Dauer einer normalen Baryummahlzeit-Passage durch den gesamten Magen-Darmtraktus, die erst nach etwa 65 Stunden ihr Ende erreicht. Dieselben Resultate in betreff der physiologischen Verhältnisse beim Kaninchen erhielt im Röntgenlaboratorium der medizinischen Poliklinik auch Brockhaus, der gleichfalls andere Kaninchen unter genau denselben Bedingungen kontrolliert hat.

Tabelle über die Verweildauer einer Baryumsulfatmahlzeit in den einzelnen Abschnitten des Magen-Darmtraktus beim Kaninchen.

	Voll	Leer
Magen	Unmittelbar nach der Fütterung.	Nach ca. 9 Stunden.
Dünndarm	Beginn der Füllung nach ca. 1 Stunde. Grösste Füllung nach ca. 3—5 Stunden.	Nach 9 Stunden.
Coecum	Beginn der Füllung nach 2—3 Stunden. Grösste Füllung nach 7 Stunden.	Nach etwa 60 Stunden.
Colon	Beginn der Füllung nach 9 Stunden. Grösste Füllung nach 9 Stunden.	Nach 65 Stunden.
Rektum	Beginn der Füllung nach 9 Stunden.	Nach 65—70 Stunden.

Anatomische Kontrolle.

Zur Bestätigung des röntgenologischen Befundes wurde eine Sektion des Kaninchens vorgenommen. Zur Klarstellung der anatomischen Verhältnisse wurden drei Aufnahmen gemacht: Aufnahme A (Fig. 19) unmittelbar vor Tötung des Tieres. Aufnahme B (Fig. 20) nach der Tötung und teilweiser Vorlagerung des Darmes aus der Bauchhöhle. Aufnahme C (Fig. 21): Röntgenbild des gesamten Magen-

Darmtraktus nach Entnahme aus der Bauchhöhle. Das Tier wurde in der bekannten Weise gefüttert; die Fütterung war beendet um 11 Uhr vormittags. Die Röntgenaufnahme A wurde am anderen Tage gegen 10 Uhr vormittags, also nach ca. 23 Stunden vorgenommen. Der Magen zeigt durch die baryumhaltigen Wandreste ein marmoriertes Aussehen. Der Dünndarm ist fadenförmig gezeichnet durch die zurückgebliebenen dünnen baryumhaltigen Ingesta.

Fig. 19.

Das Coecum zeigt noch reichlich baryumsulfathaltige Füllung, wodurch die an seiner Innenwand spiralig verlaufende Valvula spiralis coeci, die ca. 25 Windungen beschreibt, sehr schön zu sehen ist. Dieses ist besonders gut ausgebildet auf Platte B. Auf dieser Aufnahme sieht man gut den Übergang von Coecum in den Dickdarm. Die Scybalabildung ist gut zu verfolgen; sie beginnt im Dickdarm etwa 10—15 cm distal von seinem proximalen Ende. Auf den Röntgenplatten der Reihen beginnt die Scybalabildung fast immer am unteren Ende der Coecumschnecke. Es scheint daher, dass die ersten 10—15 cm des Dickdarms vom Coecum verdeckt werden und erst der medial vom Coecum gelegene, zum Pylorus aufsteigende Dickdarm genauer zu differenzieren ist. Eine weitere Stütze für die gefundenen Resultate ist Aufnahme C. Wenn auch diese Aufnahme durch Unterexponierung nicht technisch vollendet gelungen ist, so gibt sie doch eine gute Ergänzung zu Aufnahme A und B. Aufnahme C wurde mit einer sehr weichen Röhre bei einem Abstand von 60 cm, einer Stromstärke von 2,5 Milliampere und einer Belichtungszeit von 10 Sekunden hergestellt. Der Magen ist zu kurz belichtet. Der gesamte Magenschatten ist deshalb nicht als intensive Baryumfüllung zu deuten. Die richtige relative baryumhaltige Magen-

füllung zeigt Platte B. Das gleiche gilt für den Dünndarm. Anders verhält es sich mit dem Coecum und dem Colon. Hier ist das baryumsulfathaltige Medium gut von dem baryumfreien zu unter-

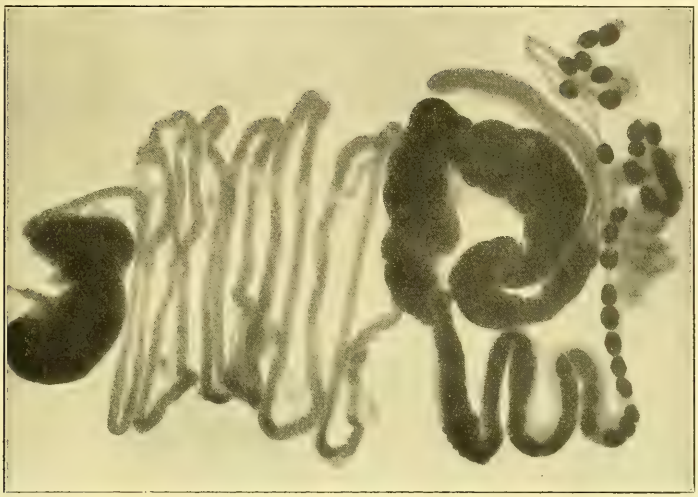


Fig. 21.

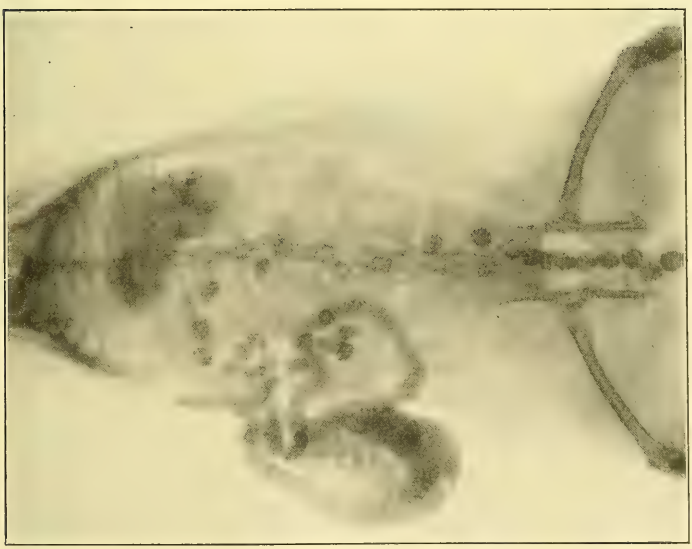


Fig. 20.

scheiden. Das scharfe Hervortreten des Coecums ist durch die baryumhaltige Inhaltsmasse bedingt. Der Processus vermiformis tritt, da er frei von Baryumsulfat ist, auch entsprechend weniger scharf hervor. Die Segmentation des Coecums durch die Valvula spiralis

ist gut zu erkennen. Die Scybalabildung im Dickdarm ist von ihrem ersten Beginn an und in ihrem weiteren Verlauf ausserordentlich gut sichtbar.

In Anbetracht aller dieser Schwierigkeiten, die sich schon der Kontrolle einer normalen „physiologischen" Verdauung einer $BaSO_4$-Mahlzeit beim Kaninchen entgegenstellen, wurde vorerst von der Beurteilung eines pathologisch oder medikamentös veränderten Magen-Darmtraktus abgesehen. Es ist erst eine genaue, wiederholte Bestätigung dieser normalen „physiologischen" Verhältnisse abzuwarten, ehe eine Beurteilung eines „veränderten" Magen-Darmtraktus einwandfrei möglich ist.

Versuche am Hund.

II. Röntgenologische Studien über die physiologische Verdauung einer $BaSO_4$-Mahlzeit beim Hund.

Es wurden diese Versuche mit Hunden, von der Grösse der gewöhnlichen Dackelhunde, vom Gewicht ca. 3 kg, vorgenommen. Es handelte sich nicht um rassereine Dackel, vielmehr um eine Art Dackelbastard. Die Hunde machten vor und während der Versuche einen frischen, gesunden Eindruck; auch frassen sie pünktlich und mit anscheinend gutem Appetit ihr tägliches Futter. Auch ihr Wachstum und Wohlbefinden wurde durch die häufige Fütterung mit baryumhaltiger Nahrung nicht beeinträchtigt.

Wie schon bei den früheren Versuchen am Kaninchen, kam es hier in erster Linie darauf an, durch wiederholte Fütterungen mit nachfolgender röntgenologischer Kontrolle ein sicheres, einwandfreies Bild von der normalen physiologischen Verdauung einer $BaSO_4$-Mahlzeit beim Hund zu bekommen. Zu diesem Zwecke wurden von mir drei Fütterungen von baryumhaltiger Nahrung mit nachfolgender röntgenologischer Kontrolle vorgenommen. Ebenfalls drei Versuchsreihen mit einer baryumhaltigen Nahrung unter genau denselben Bedingungen wurden an einem Hunde derselben Art von Brockhaus vorgenommen. Durch die sich wiederholende Übereinstimmung der einander entsprechenden Bilder in den verschiedenen Stunden war es möglich, ein wahres Bild von der physiologischen Verdauung zu erhalten. Diese sechs Normalserien waren unbedingt notwendig, denn bei der Beurteilung des Verhaltens derselben Baryumfütterung auf einen krankhaft veränderten oder medikamentös beeinflussten Magen-

Darmtraktus ist dieser feststehende Anhaltspunkt unumgänglich notwendig. Sämtliche Versuchsergebnisse, besonders diejenigen über die Wirknngen der Medikamente sind doch als sehr zweifelhaft zu bewerten, sobald der gesicherte normale Maassstab fehlt.

a) Technik der $BaSO_4$-Mahlzeitbereitung: Die Bereitung der Baryummahlzeit war dieselbe wie bei den Kaninchenversuchen. Es wurde noch besonders darauf geachtet, dass das Brötchen gut aufgeweicht und zerkleinert wurde.

b) Fütterung: Die vorher beim Kaninchen verwandten baryumhaltigen Brötchen wurden auch bei den Versuchen am Hund mit Erfolg benutzt. Die Hunde frassen das Baryum in dieser Form gut. Immerhin war doch meistens nötig, einen Hungertag vorangehen zu lassen, damit das Futter schnell und restlos verzehrt und so eine gute Magenfüllung erreicht würde.

c) Aufnahmen: Beim Hund wurde so vorgegangen wie beim Kaninchen. Nach Aufnahme der Nahrung wurde nach Möglichkeit alle drei Stunden eine Aufnahme gemacht. Bei zwei Serien wurde früh morgens gefüttert und alle zwei Stunden bis zum Abend Aufnahmen gemacht. Die Aufnahmeserie wurde dann am folgenden Morgen fortgesetzt, so lange, bis Magen und Darm vollkommen leer waren. Um nun die Nachtstunden gleichfalls röntgenologisch zu kontrollieren, wurde eine dritte Fütterung abends vorgenommen und am anderen Morgen die Aufnahmeserie fortgesetzt.

Genaue Beschreibung der Aufnahmeserien beim Hund.

Serie A.

Der Hund bekam ein in Milch und Wasser aufgeweichtes Brötchen, das ca. 30 g $BaSO_4$ eingebacken enthielt. Das Gesamtgewicht des Brötchens betrug ca. 60 g. Die Fütterung wurde gegen $8^1/_4$ Uhr morgens vorgenommen; sie war beendet gegen $^1/_2 9$ Uhr morgens. Eine Stunde später wurde mit den röntgenologischen Kontrollserie begonnen.

Erste Aufnahme nach 1 Stunde (Fig. 22): Der Magen ist mit einer scharf hervortretenden, stark zerklüfteten Inhaltsmasse gefüllt. Der Mageninhalt ist in grössere und kleinere deutlich voneinander getrennten Mageninhaltsportionen eingeteilt. Dadurch, dass sich der Mageninhalt nicht glatt der Magenwand anlegt, zeigen sich tiefe Aussparungen, und das wahre Magenbild kommt nicht zum Ausdruck. Der Magenfundus ist mit grösseren und kleineren Inhalts-

portionen gefüllt. Im Antrum pyloricum zeigt sich ausser dem an den Wänden restierenden baryumhaltigen Belag sehr wenig freie Inhaltsmasse. Der Dünndarm ist gleichfalls schon reichlich gefüllt und zeigt deutliche, schlingenförmige Zeichnung.

Zweite Aufnahme nach 2 Stunden (Fig. 23): Der Mageninhalt hat abgenommen; in der Kardiagegend findet sich noch ein kleinapfelgrosser Rest; der Fundus ist viel weniger stark gefüllt. Er enthält einige etwa haselnussgrosse, teils aneinanderliegende, teils getrennte Portionen. Der Dünndarm zeigt stärkere intensiver hervortretende Füllung gegen vorher. Der Dünndarm zeigt in seiner distalen Hälfte eine mehr oder weniger starke, mit lufthaltigen Stellen abwechselnde Baryumfüllung.

Dritte Aufnahme nach 5 Stunden (Fig. 24): Der in der Kardiagegend gelagerte Inhaltsrest beginnt sich an seinem unteren Ende zu lockern und pyloruswärts vorzurücken. Das Antrum pyloricum ist leer, daher nicht abgrenzbar. Der Dünndarm ist in seiner ganzen Länge mit baryumhaltigen Inhaltsmassen gefüllt, jedoch ist dieser durch die ausgebreitete Verteilung sehr verdünnt. Das Bild der einzelnen Dünndarmschlingen kann dadurch weniger deutlich hervortreten.

Vierte Aufnahme nach 7 Stunden (Fig. 25): Der kleine apfelgrosse Rest an der Kardia hat sich bis zu Walnussgrösse verkleinert. Oberhalb ist deutlich ausgeprägt die Magenblase. Der vorher im gesamten Dünndarm verteilt gewesene Inhalt hat sich jetzt in dem distalen Dünndarm zu einer dichten, scharf hervortretenden Masse konzentriert. Der proximale Teil zeigt deutliche Wandreste, wodurch der schon früher von baryumhaltigen Ingesta durchlaufene Dünndarm noch gut zu erkennen ist.

Fünfte Aufnahme nach 9 Stunden (Fig. 26): Der Magen ist vollkommen leer bis auf eine Marmorierung der Magenwand an der Stelle, wo vorher der zurückgebliebene Rest lokalisiert war. Der proximale Dünndarm ist nicht mehr zu sehen, die distale Hälfte desselben zeigt deutliche Lockerung und Verkleinerung seines Inhaltes Mehr oder weniger prall gefüllte Darmabschnitte sind durch geblähte, lufthaltige Partien voneinander getrennt. Der baryumhaltige Dünndarminhalt hat sich in den Dickdarm vorgeschoben, wodurch schon zwei Drittel desselben gut gezeichnet ist. Der proximale Dickdarm tritt entsprechend der stärkeren Füllung auch schärfer gegenüber dem distalen Abschnitt hervor.

Sechste Aufnahme nach 11 Stunden (Fig. 27): Der Magen und oberer Dünndarm sind vollkommen frei von baryumhaltigem Material. Von der Ileocoecalklappe an bis ca. 5—7 cm oralwärts ist der Dünn-

Fig. 22.

Fig. 23.

Fig. 24.

Fig. 25.

darm noch mässig gut gefüllt, daher deutlich sichtbar. Der Dickdarm ist in seinem ganzen Verlauf gut gezeichnet. Die distalen 5 cm des Dickdarms sind trotz des Luftgehaltes dieses Darmteiles gut gekennzeichnet durch die zurückgebliebenen, die Passage anzeigen-

den Wandreste. Distalwärts ist der Dickdarm gut gefüllt; lufthaltige Stellen wechseln mit prallen Darmfüllungen ab, die Segmentation des Dickdarms ist gut zu erkennen.

Fig. 26.

Fig. 27.

Fig. 28.

Fig. 29.

Achte Aufnahme nach 25 Stunden (Fig. 28): Magen und Dünndarm sind vollkommen leer. Die vorher so lange zurückgehaltene Dünndarmfüllung oberhalb der Ileocoecalklappe ist verschwunden. Sie hat sich ins Kolon vorgeschoben und füllt jetzt in feiner, mar-

moriert aussehender Verteilung Colon transversum und Colon descendens.

Neunte Aufnahme nach 27 Stunden (Fig. 29): Auch die letzten Wandreste sind aus dem Kolon geschwunden. Die Ampulla recti zeigt eine geringe fleckige Wandzeichnung, keinen freien Inhalt mehr.

Serie B.

Die Fütterung war die gleiche wie bei Serie A. Die Fütterung wurde gegen $^1/_2$6 Uhr abends vorgenommen und war um 6 Uhr beendet.

Erste Aufnahme nach 0 Stunden (Fig. 30): Die erste Aufnahme wurde um 6 Uhr abends, also sofort nach Beendigung der Fütterung gemacht. Der Hund frass das Futter nicht so gierig wie in voriger Serie. Es wurde ferner noch besonders darauf geachtet, dass das Brötchen gut zerkleinert und aufgelöst, also in mehr breiigem Zustande zur Fütterung kam. Das Röntgenbild zeigt eine gute pralle Füllung des Magenfundus und der Kardiagegend, der Mageninhalt hat sich der Magenwand gut angelegt. Die grossen Aussparungen und die Zerteilung der Inhaltsmasse in kleinere und grössere Portionen, wie in Serie A, ist nicht vorhanden. An der linken äusseren Magenkontur sieht man drei kleine, voneinander getrennte, nicht sehr tiefgreifende Aussparungen. Die Pars pylorica ist erst durch fein verteilte baryumhaltige Massen angedeutet. Der Dünndarm ist noch vollkommen leer.

Zweite Aufnahme nach 2 Stunden (Fig. 31): Der vorher im Magenfundus bis zur Kardia konzentrierte Mageninhalt hat sich in toto etwas verkleinert und pyloruswärts vorgeschoben. Der Mageninhalt presst sich gut der Magenwand an. Er gibt damit ein der wirklichen Magenform vollkommen entsprechendes Bild. Das Antrum pyloricum ist ebenfalls gut gefüllt, jedoch nicht so intensiv wie der Fundus. An der kleinen Curvatur sieht man tiefgreifende, an der grossen oberflächliche peristaltische Wellen. Der Dünndarm ist durch ein gut gefülltes Schlingennetz gut erkennbar.

Dritte Aufnahme nach 15 Stunden (Fig. 32): Die Aufnahmeserie wurde am anderen Morgen um 9 Uhr vormittags fortgesetzt. Der Magen und der Dünndarm erweisen sich als vollkommen leer. Der Dickdarm markiert sich in seiner ganzen Länge durch etwa walnussgrosse, locker miteinander verbundene Ballen.

Vierte Aufnahme nach 17 Stunden (Fig. 33): Die Grösse der Dickdarmfüllung hat abgenommen, die Kontinuität der Inhaltsmasse ist gelockert. Die einzelnen Dickdarmportionen liegen voneinander

Fig. 30.

Fig. 31.

Fig. 32.

Fig. 33.

getrennt, der proximale Abschnitt wechselt mit lufthaltigen und gelockerten Inhaltmassen ab. Die Ampulla recti ist stark gefüllt.

Fünfte Aufnahme nach 19 Stunden (Fig. 34): Die einzelnen Dickdarmportionen haben sich weiterhin verkleinert, die Abstände

zwischen ihnen vergrössert. Die Topographie der drei Kolonabschnitte zeigt insofern eine bemerkenswerte Änderung, indem das Colon transversum ganz nach dem Colon ascendens rückt. Der Verlauf

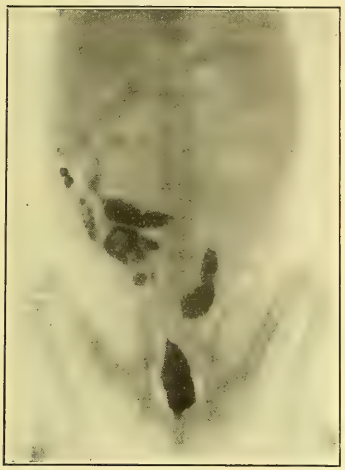


Fig. 34.

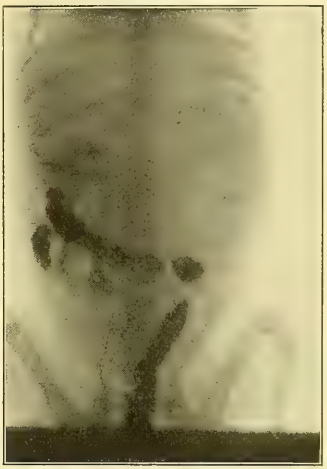


Fig. 35.

Fig. 36.

Fig. 37.

des Colon transversum ist daher nicht mehr quer, von rechts nach links, sondern schräg, von rechts oben nach links unten bzw. vom Pylorus zur Ampulla recti. Der Dickdarm ist besonders in seinem Anfangsteil reichlich lufthaltig.

Sechste Aufnahme nach 21 Stunden (Fig. 35): Der obere Teil des Colon ascendens enthält noch einen etwa bohnengrossen Rest. Das Colon transversum ist in seinem Anfangsteil noch reichlich, in seinem weiteren Verlauf spärlicher gefüllt. An der Flexura lienalis ist ein etwa kirschgrosser Rest. Das Colon descendens ist noch reichlich gefüllt.

Siebente Aufnahme nach 23 Stunden (Fig. 36): Durch zurückgebliebene Wandreste ist die Flexura hepatica noch zu erkennen. Das Colon ascendens, Colon transversum und Colon descendens enthalten keine freien Inhaltsmassen mehr, jedoch ist der Weg, den die baryumhaltigen Ingesta genommen, besonders beim Colon descendens deutlich zu sehen. Die Ampulla recti ist prall gefüllt.

Achte Aufnahme nach 25 Stunden (Fig. 37): Es zeigt sich gegen die siebente Aufnahme keine nennenswerte Veränderung. Der Rest der Ampulla recti kann jederzeit entleert werden.

Serie C.

Die Fütterung geschieht genau wie in Serie A und B. Die Fütterung wurde kurz nach $^1/_2$9 Uhr vormittags vorgenommen und war beendet um 9 Uhr vormittags. Der Hund frass das Futter nicht so hastig wie in Serie A. Es wurde das Brötchen gut gelöst und zerkleinert. Es wurden von 10 Uhr vormittags nach Möglichkeit alle 2 Stunden Röntgenaufnahmen gemacht.

Erste Aufnahme nach 1 Stunde (Fig. 38): Der Magen ist in toto gut gefüllt. Der Inhalt legt sich der Magenwand gut an. Der oberste kardiale Teil zeigt eine wenig ausgebildete Magenblase. Eine etwa 1 cm tiefgreifende, $^1/_2$ cm breite Welle zeigt sich an der kleinen Curvatur des Antrum pyloricum. Der Dünndarm ist in seinen oberen Schlingen zum Teil mit baryumhaltigem Inhalt gefüllt.

Zweite Aufnahme nach 3 Stunden (Fig. 39): Der Mageninhalt hat sich in seiner Gesamtheit verkleinert. Die Dünndarmfüllung hat stark zugenommen. Die grösstenteils pralle Füllung des Dünndarmes gibt ein schönes, deutliches Bild von der konzentrischen Anordnung der Dünndarmschlingen.

Dritte Aufnahme nach 5 Stunden (Fig. 40): Der Mageninhalt hat weiterhin sehr abgenommen. An der kleinen Curvatur des Antrum pyloricum sind immer noch deutlich peristaltische Wellen erkennbar. Sehr schön ausgeprägt ist der Verlauf des Duodenums, das zuerst ca. 3 cm horizontal, dann nach abwärts steigt. Der Dünn-

darm ist in seinem proximalen Abschnitt weniger dicht, in seinem distalen Teil, besonders vor der Valvula ileocoecalis sehr prall gefüllt. Das Colon ascendens und das Colon transversum ist gleich-

Fig. 38.

Fig. 39.

Fig. 40.

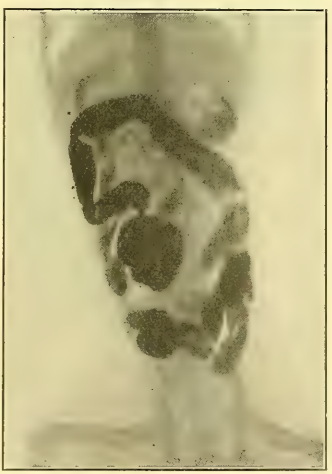


Fig. 41.

falls mit gelockerten baryumhaltigen Ingesten gefüllt; neben der baryumhaltigen Inhaltsmasse ist das Kolon reichlich mit Luft gefüllt.

Vierte Aufnahme nach 7 Stunden (Fig. 41): Der Magenfundus und das Antrum pyloricum zeigen noch geringe baryumhaltige

Schlacken. Der obere Dünndarm ist leer bis auf fadenförmige Wandreste, die die Passage der Baryummahlzeit andeuten. Unmittelbar vor Beginn des Colon ascendens zeigt sich ein klein-apfelgrosses

Fig. 42.

Fig. 43.

Fig. 44.

Fig. 45.

Konvolut von Dünndarmschlingen. Die einzelnen Schlingen sind nicht zu differenzieren. Hiervon getrennt liegt in den höheren Dünndarmschlingen gleichfalls noch reichhaltig baryumhaltiger Inhalt. Im Dickdarm ist die Baryummasse bis zirka drei Querfinger breit oberhalb der Ampulla recti vorgedrungen.

Fünfte Aufnahme nach 9 Stunden (Fig. 42): Der Magen ist vollständig leer. Der Dünndarm enthält noch ganz vereinzelte Reste, unter anderem kurz vor Übertritt ins Colon ascendens. Das Kolon ist in seiner Gesamtheit gut gefüllt; die Segmentation kommt gut zum Ausdruck. Der konzentrierteren Kolonfüllung geht distalwärts eine ca. 3 cm lange, durch Luftgehalt gelockerte Baryumfüllung voran.

Sechste Aufnahme nach 11 Stdn. (Fig. 43): Der Dünndarm ist vollständig leer. Die Dickdarmfüllung hat sich stark vermindert. An Stelle der früheren breiten kontinuierlichen Dickdarmfüllung sieht man jetzt schmälere, voneinander getrennte Baryumreste. Die Ampulla recti ist gut gefüllt.

Siebente Aufnahme nach 13 Stdn. (Fig. 44): Die Dickdarmreste haben sich etwas analwärts weiter vorgeschoben. Im übrigen kein wesentlich veränderter Befund gegen die sechste Aufnahme.

Fig. 46.

Achte Aufnahme nach 24 Stunden (Fig. 45): Magen, Dünndarm und Dickdarm sind vollkommen leer. In der Ampulla recti ist noch ein zirka walnussgrosser Rest vorhanden.

Neunte Aufnahme nach 26 Stunden (Fig. 46): Diese Aufnahme zeigt keine Veränderung gegenüber der vorhergehenden. Der Rest in der Ampulla recti kann jederzeit ausgestossen werden.

Zusammenfassung über die drei Normalserien beim Hund.

Bei den ersten Aufnahmen zeigten sich am Magen mehr oder weniger deutliche Aussparungen. Ob diese Aussparungen von noch restierender, nicht baryumhaltiger Nahrung herrührten oder auf nicht genug gekaute Nahrung zurückzuführen sind, lässt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. Sehr wahrscheinlich trifft das letztere zu, denn nach vorangegangenem Hungertag ist kaum anzunehmen, dass so lange Inhalt in einem gesunden Hundemagen zurückbleiben kann. — Normalerweise ist der Magen nach ca. 9 Stunden leer. Die Dünndarmfüllung erfolgt sofort nach guter Füllung des

Magens. Der Dünndarm ist in den Normalserien nach etwa 11 Stunden leer. Die Dickdarmfüllung beginnt nach ca. 5—6 Stunden. Nach 7 Stunden ist meist Colon ascendens und Colon transversum schon gefüllt. Die Dickdarmfüllung erreicht ihre grösste Höhe nach etwa 9—10 Stunden. Nach 11 Stunden erfolgt gewöhnlich die erste Defäkation. Die Dickdarmfüllung nimmt nach 11—12 Stunden an Grösse ab. Der Dickdarm ist nach etwa 24—26 Stunden vollständig leer.

Tabelle über die Verweildauer der $BaSO_4$-Mahlzeit in den einzelnen Abschnitten des Magen-Darmtraktus beim Hund.

	Voll	Leer
Magen	Unmittelbar nach der Fütterung.	Nach 9 Stunden.
Dünndarm	Beginn der Füllung nach 1 Stunde. Grösste Füllung nach ca. 5 Stunden.	Nach 11 Stunden.
Dickdarm	Beginn der Füllung nach 5—6 Stunden. Grösste Füllung nach 9—11 Stunden.	Nach 24—26 Stunden.
Rectum	Beginn der Füllung nach 11 Stunden.	Nach ca. 26 Stunden.

Durch diese drei Normalserien war es möglich, eine sichere Grundlage für den Gang einer normalen physiologischen Verdauung einer $BaSo_4$-Mahlzeit beim Hund zu gewinnen. Brockhaus, der gleichfalls einen Hund von gleicher Konstitution, gleichem Alter und Rasse unter genau denselben Bedingungen gefüttert hat, kam zu gleichem Ergebnis. Erst nach dem übereinstimmenden Resultat dieser sechs Versuchsserien konnte man daran denken, den Gang derselben $BaSo_4$-Mahlzeit durch einen medikamentös beeinflussten Magen-Darmtraktus zu studieren. Mir wurde von Herrn Prof. Dr. Krause der Auftrag zuteil, den Einfluss von Stopfmitteln experimentell zu prüfen. Zu diesem Zwecke wurde zunächst versucht, den Einfluss des Morphiums auf die Normalverdauung einer $BaSO_4$-Mahlzeit zu zeigen.

Versuche mit Morphium.

a) Technik der $BaSO_4$-Mahlzeitbereitung. Die Herstellung der $BaSO_4$-Mahlzeit war dieselbe wie bei den drei vorauf-geschickten Normalserien. Näheres siehe dort.

b) Fütterung. Wie bei den Normalversuchen wurde natürlich auch hier ein Hungertag voraufgeschickt.

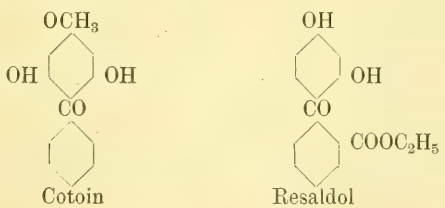
Nachdem die Mahlzeit aufgezehrt, wurde etwa 10 Minuten später, das erste Mal 0,005, das zweite Mal 0,0025 Morphium subcutan appliziert. Beide Male wurde nach einigen Minuten der gesamte Mageninhalt erbrochen. Der Hund vertrug auch diese geringen Morphiumdosen sehr schlecht. Das Allgemeinbefinden des Tieres war sehr beeinträchtigt nach diesen Tagen. Es wurde deshalb von weiteren Versuchen mit Morphium abgesehen.

Versuche mit Resaldol.

Chemismus und Wirkung des Resaldols[1]).

Das Resaldol ist ein Cotoinderivat. Cotoin ist ein bekanntes Antidiarrhoicum und der Hauptbestandteil der echten Coto-Rinde. Bei der Wirkung des Cotoins gegen die Diarrhöe kommen ihm nach Impens keine antiseptischen Eigenschaften zu; auch wirkt es nicht adstringierend wie die Gerbsäure und die Gallussäure. Den Grund für die Cotoinwirkung sucht Impens in anderer Richtung. Er prüfte den Einfluss dieses Stoffes auf die Bewegungen des Darmes und kam dabei zu folgenden Ergebnissen: Setzt man zu einer Ringer'schen Lösung, in der eine isolierte Dünndarmschlinge (von der Katze) suspendiert ist, eine kleine Menge Cotoin zu, so nimmt der Tonus sofort beträchtlich ab, und die Pendelbewegungen werden schwächer; fügt man eine grössere Menge zu, dann erschlafft die Darmmuskulatur ganz, und die Pendelbewegungen hören auf. Impens untersuchte noch vor dem Cotoin das Resaldol, eine dem Cotoin in chemischer Zusammensetzung analoge Verbindung.

Resaldol ist der Resorzinbenzoylkarbonsäureäthylester, dessen Ähnlichkeit im molekulären Aufbau aus folgenden Konstitutionsformeln leicht zu ersehen ist:



Cotoin Resaldol

1) Aus dem Aufsatz „Die Wirkung des Cotoins und ähnlicher Stoffe". Von E. Impens, Deutsch-mediz. Wochenschr. Jahrg. 1913 No. 38.

Das Resaldol wird aus Fluorescin durch Abspaltung eines Resorzinmoleküls und Veresterung der frei gewordenen Karboxylgruppe gewonnen. Es ist ein leicht gelblicher, schön kristallisierter, in Wasser sehr wenig löslicher Körper, vom Schmelzpunkt 134°. Er besitzt nicht den pfefferartigen Geschmack des Cotoins und reizt die Schleimhäute in keiner Weise. Es hat sich herausgestellt, dass dieses Resaldol, genau wie das Cotoin, imstande ist, die Milchdiarrhöe der Katze zu sistieren. Gewöhnlich am zweiten Tage nach der Darreichung von zweimal 0,3—0,5 g pro die verlieren die Faeces ihre wässrige Beschaffenheit und werden teigig, oft sogar geformt. Infolge seiner Schwerlöslichkeit in Wasser und in schwach sodaalkalischen Flüssigkeiten wird das Resaldol sehr spärlich resorbiert und übt, auch nach Verabreichung grosser Dosen, keine unerwünschte Allgemeinwirkung aus. Die geringen Mengen, die zur Resorption gelangen, erscheinen im Harn in Form gepaarter Glukuronsäure. Seine Verträglichkeit seitens des Magen- und Darmkanals ist vorzüglich. Die unveresterte Säure, die man durch Resorzinabspaltung aus Fluorescin erhält, die Resorzinbenzoylkarbonsäure, wird dagegen schlecht vertragen, ruft Erbrechen hervor und hat kaum einen Einfluss auf die Diarrhöe. Der Ester wird im Darmtraktus nicht oder nicht in nennenswertem Maasse verseift: er wirkt als solcher.

Das Resaldol hat wenig oder gar keine Wirkung auf die Gefässweite, während die Resorzinbenzoylkarbonsäure eine schwache vasokonstriktorische Wirkung besitzt. Eine normale Rötung des Darmes, wie sie das Cotoin hervorrufen soll, hat Impens bei Resaldol nicht beobachtet; adstringierende Eigenschaften hat das Präparat nicht, antiseptische nur in geringem Grade. Versuche am isolierten Dünndarm zeigten, dass das Resaldol die Bewegungen des Darmes vermindert oder ganz aufhebt in derselben Art wie das Cotoin.

Zusammenfassung über Cotoin (1.) und Resaldol (2.).

1. Die von Albertoni beschriebene aktive Erweiterung der Darmgefässe ist nicht der tatsächliche Mechanismus der antidiarrhöeiischen Wirkung des Cotoins. Die spezifische Wirksamkeit dieses Körpers liegt vielmehr in der Herabsetzung des Tonus und der Verminderung der Pendelbewegungen der Darmmuskulatur, die er verursacht.

2. Das Resaldol, das chemisch dem Cotoin ziemlich nahe steht, hat auf den Darm eine analoge Wirkung und kann in der Therapie

mit Vorteil als Antidiarrhoicum Verwendung finden. Es zeichnet sich vor dem Cotoin durch seine Geschmacklosigkeit und Reizlosigkeit sowie durch den Mangel an resorptiven Nebenwirkungen aus.

Die darstellende Fabrik: Farbenfabriken vormals Friedr. Bayer & Co. in Leverkusen gibt über das Resaldol folgendes an:

Dieses Antidiarrhoicum steht zu dem als Stopfmittel bekannten Cotoin in gewisser Beziehung. Es ist eine in Wasser fast auslösliche, vollständig geschmackfreie Verbindung. Die gesättigte wässerige Lösung, die grüne Fluorescenz zeigt, ist so verdünnt, dass sie bei der künstlichen Durchblutung des Frosches keine Gefässverengerung mehr hervorruft. Die Bekömmlichkeit ist eine sehr gute. Tiere vertragen auch grosse Dosen; einem Hunde wurden 0,75—1,0 g per os verabreicht, ohne dass irgendwelche Störung eintrat. Der Harn bleibt frei von Eiweiss, enthielt aber eine gepaarte Glukuronsäure, die zwar anders reduziert als Zucker, aber bei weniger sorgfältiger Untersuchung Zucker vortäuschen kann. Katzen vertragen Dosen von zweimal täglich 0,5 g gut ohne toxische Erscheinungen. Einem Kaninchen wurde eine Woche lang 0,5 g per os täglich ohne Schaden verabreicht. Die stopfende Wirkung tritt bei der Milchdiarrhöe der Katze nach Dosen von zweimal täglich 0,3—0,4—0,5 g ein. Der Durchfall bessert sich schon am zweiten Tage. Das Präparat hat dem erwähnten Cotoin gegenüber den Vorzug, dass es geschmackfrei und ohne Reizwirkung auf die Schleimhaut des Magen-Darm-Kanals ist.

Die Dosis ist folgende: Man gibt im Mittel Erwachsenen zwei bis fünfmal täglich 0,5 g in Wasser oder Haferschleim.

Bequemste Verordnungsweise: Tabl. Resaldol à 0,5 g No. XX („Originalpackung Bayer").

Weil[1]) hat 23 Fälle verschiedenster Formen von Enteritis behandelt. Bei fast allen trat schon nach dem ersten bis zweiten Tage völlige Genesung bzw. Besserung ein. Die Diarrhöen sistierten, die Schmerzen waren beseitigt, kurz, es war in den meisten Fällen ein eklatanter Erfolg zu konstatieren. Auch in einigen Fällen von Durchfällen bei Phthisikern war der Erfolg sehr gut, obwohl die meisten anderen gebräuchlichen Antidiarrhoica hier versagt hatten. Er hält es für angezeigt, auf dieses Mittel bei Fällen von Enteritis und Diarrhöen der Phthisiker aufmerksam zu machen.

---

1) E. Weil, Über Diarrhöe und unsere Antidiarrhoica. Deutsche Medizin. Wochenschr. No. 46 Jahrg. 1913.

Versuche mit Resaldol an Hunden.

Genauere Beschreibung der Versuchsreihen mit Resaldol.

a) Technik der $BaSO_4$-Mahlzeitbereitung. Die Bereitung der $BaSO_4$-Mahlzeit war die gleiche wie bei den obenerwähnten drei Normalserien.

b) Fütterung. Nach einem vorangegangenen Hungertag wurde der Hund mit einem ca. 30 g $BaSO_4$ enthaltenden etwa 60 g schweren Brötchen, das in verdünnter Milch aufgeweicht wurde, gefüttert. Es wurde Resaldol dem Futter untermischt. Wegen der Geschmacklosigkeit des Resaldols wurde das Futter auch gut gefressen. Das Allgemeinbefinden des Tieres war während der Resaldol-Versuche nicht beeinträchtigt.

c) Aufnahmen. Bei den Resaldol-Serien A und C wurde mit den Aufnahmen morgens früh direkt im Anschluss an die Fütterung begonnen, um so eine Magen- und Dünndarmwirkung beobachten zu können. Bei Serie B wurde die Fütterung abends vorgenommen, wogegen die röntgenologische Kontrolle erst am anderen Morgen früh fortgesetzt wurde. Hierbei kam es vornehmlich darauf an, die Vorgänge am Dickdarm genauer zu studieren.

Serie A.

Die Fütterung wurde in der oben erwähnten Weise vorgenommen. Bei Serie A wurde dem Futter eine in Milch aufgelöste Resaldolpastille, enthaltend 0,5 g Resaldol, mit dem Futter untermischt.

Erste Aufnahme nach 1 Stunde (Fig. 47): Der Magen ist vollständig und prall gefüllt. An der kleinen Curvatur des Antrums zeigt sich eine tiefe peristaltische Welle, ihr entsprechend an der grossen Curvatur eine mehr oberflächliche. Einzelne Dünndarmschlingen zeigen ebenfalls schon gute Füllung.

Zweite Aufnahme nach 3 Stunden (Fig. 48): Der Mageninhalt zeigt deutliche Abnahme, die Dünndarmfüllung hat dagegen sehr stark zugenommen. Der Dickdarm zeigt im Col. asc. und Col. transv. schon deutliche baryumsulfathaltige Ingesta. Mit dem ersten baryumhaltigen Dickdarminhalt scheint eine starke Gasansammlung im Kolon einherzugehen.

Dritte Aufnahme nach 5 Stunden (Fig. 49): Im Fundus des Magens ist noch ein etwa walnussgrosser Rest. Die Dünndarmfüllung

zeigt gegen die zweite Aufnahme eine deutliche Verringerung. Die von dem Barymsulfatinhalt passierten Dünndarmschlingen sind durch die in ihnen hängengebliebenen Baryumsulfatreste noch deutlich zu

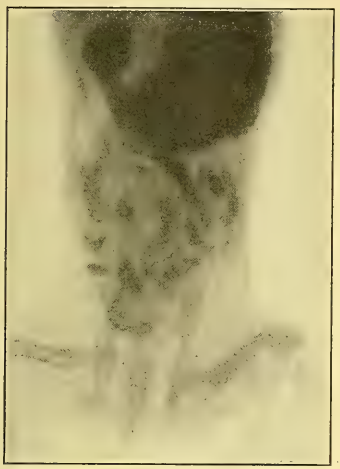


Fig. 47.

Fig. 48.

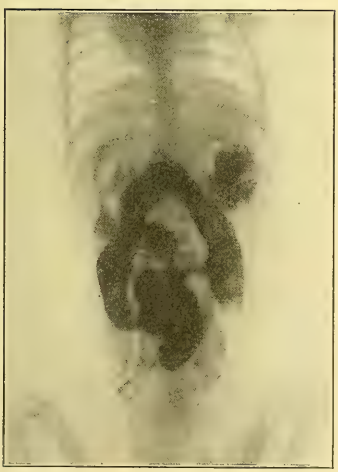


Fig. 49.

Fig. 50.

sehen. Der Dickdarm ist ausschliesslich des distalen Endes sowie des Rectums gut gefüllt.

Vierte Aufnahme nach 7 Stunden (Fig. 50): Der Magen ist bis auf ganz dünne Wandreste im Antrum pyloricum vollkommen

leer. Der Dünndarm ist in seinem proximalen Teil gleichfalls leer, der distale Dünndarmteil bildet vor dem Übergang in den Dickdarm ein deutlich hervortretendes Konvolut dicht gefüllter Dünn-

Fig. 51.

Fig. 52.

Fig. 53.

Fig. 54.

darm schlingen. Der Dickdarminhalt hat sich distalwärts weitergeschoben.

Fünfte Aufnahme nach 9 Stunden (Fig. 51): Der Magen und der Dünndarm sind vollkommen leer. Der Dickdarm ist bis auf eine fingerbreite Unterbrechung im Col. desc. prall gefüllt.

Sechste Aufnahme nach 11 Stunden (Fig. 52): Die Dickdarmfüllung hat sich weiter vorgeschoben und sehr verringert.

Fig. 55.

Fig. 56.

Siebente Aufnahme nach 13 Stunden (Fig. 53): Im Col. transv. und Col. desc. wenig zusammenhängende vereinzelte Kotmassen. Die Ampulla recti ist sehr stark gefüllt.

Achte Aufnahme nach 24 Stunden (Fig. 54): Das unterste Ende des Kolons und des Rectum sind noch intensiv gefüllt.

Neunte Aufnahme nach 26 Stunden (Fig. 55): Es zeigt sich keine wesentliche Veränderung gegen die achte Aufnahme.

Zehnte Aufnahme nach 27 Stunden (Fig. 56): In der Ampulla recti ist noch ein etwa haselnussgrosser Rest.

Elfte Aufnahme nach 29 Stunden (Fig. 57): Es zeigt eine vollständige Leerung des gesamten Magen-Darm-Kanals in allen seinen Abschnitten.

Fig. 57.

Serie B.

Die Fütterung war die gleiche wie in Serie A. Sie war beendet um 8 Uhr abends. Zu dem Futter wurden zwei Resaldolpastillen, je 0,5 g Resaldol enthaltend, in (verdünnter) Milch auf-

Fig. 58.

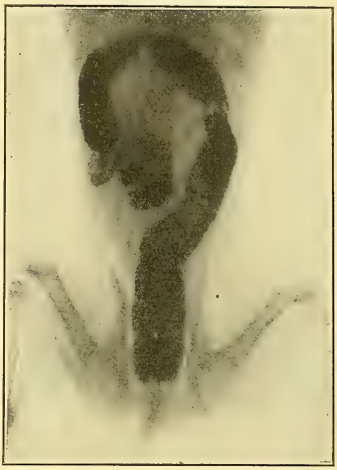


Fig. 59.

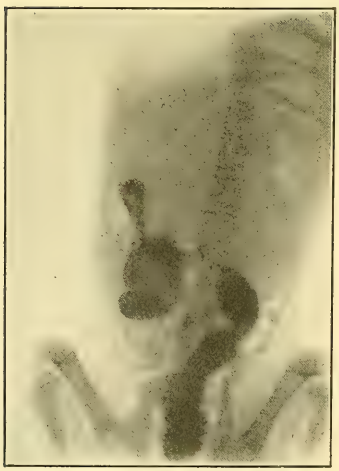


Fig. 60.

Fig. 61.

gelöst, zugesetzt. Die röntgenologische Kontrolle begann am anderen Morgen um 9 Uhr vormittags.

Erste Aufnahme nach 13 Stunden (Fig. 58): Der Magen ist vollkommen leer, desgleichen der Dünndarm bis auf sein distales

Ende. Der Dickdarm ist vom proximalen bis zum distalen Ende gut gefüllt. Im Vergleich mit den drei Normalserien zeigt sich vor allem der sehr schlaffe Tonus des Dickdarms. Der Dickdarm ist durch die Ba-Füllung sehr breit. Der Inhalt bildet eine kontinuierliche wurstförmige Masse.

Zweite Aufnahme nach 15 Stunden (Fig. 59): Die präcoecale Dünndarmfüllung hat sich verkleinert. Der Tonus des Dickdarms hat sich anscheinend etwas gehoben, denn die Segmentation der einzelnen Dickdarmabschnitte tritt wieder deutlicher hervor, und auch die Breite der einzelnen Dickdarmabschnitte hat sich verringert.

Fig. 62.

Fig. 63.

Dritte Aufnahme nach 17 Stunden (Fig. 60): Es ist gegen die zweite Aufnahme eine starke Veränderung des Füllungszustandes eingetreten. Der Anfangsteil und das Ende des Dickdarms sind gut gefüllt. Das Col. transv. enthält wenig Inhalt, es hat sich gesenkt und verläuft in schräger, statt in querer Richtung.

Vierte Aufnahme nach 19 Stunden (Fig. 61): Es befinden sich nur noch ganz geringe Wandreste im Dickdarm, besonders im distalen Teil.

Fünfte Aufnahme nach 21 Stunden (Fig. 62): Es ist keine nennenswerte Änderung gegen die vierte Aufnahme eingetreten.

Sechste Aufnahme nach 23 Stunden (Fig. 63): In der Ampulla recti befindet sich ein etwa kirschgrosser Rest, im übrigen ist der gesamte Magen-Darmtraktus vollständig leer.

Serie C.

Die Fütterung wurde in der bekannten Weise vorgenommen. Dem Futter wurden vier Resaldolpastillen, je 0,5 R. enthaltend, in Milch aufgelöst, zugesetzt. Die Fütterung war beendet um $9^1/_4$ Uhr vormittags. Eine Stunde später begann die röntgenologische Kontrolle.

Erste Aufnahme nach 1 Stunde (Fig. 64): Der Magen ist prall gefüllt; im oberen Teil ist eine Andeutung von Magenblase sichtbar. An der kleinen Curvatur ist eine tiefgreifende peristaltische Welle, der eine mehr oberflächliche an der grossen Curvatur entspricht. Der Dünndarm zeigt strichförmige Zeichnung.

Fig. 64.

Fig. 65.

Zweite Aufnahme nach 3 Stunden (Fig. 65): Der Mageninhalt hat sehr stark abgenommen; die Magenwand zeigt deutliche Marmorierung. Die Dünndarmfüllung hat sehr zugenommen. Auffallend ist gegenüber den physiologischen drei Normalreihen die starke Verbreiterung der einzelnen Dünndarmschlingen und die grosse Konzentrierung der Inhaltsmasse, was durch eine Verminderung des Tonus der Darmwand zu erklären ist.

Dritte Aufnahme nach 5 Stunden (Fig. 66): Der Magen ist leer bis auf den dünnen inneren, baryumsulfathaltigen Magenwandüberzug. Die gesamte Baryumsulfat-Mahlzeit befindet sich im Dünndarm. Die einzelnen Dünndarmschlingen sind breit und prall gefüllt.

Die gesamte Bauchhöhle wird von dem Dünndarmschlingennetz ausgefüllt.

Vierte Aufnahme nach 7 Stunden (Fig. 67): Der Dünndarm ist immer noch stark gefüllt; die einzelnen Dünndarmschlingen sind sehr gedehnt und gut voneinander zu differenzieren.

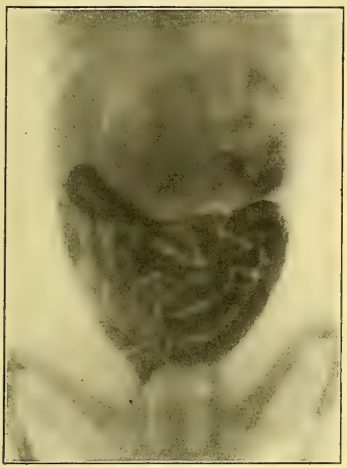


Fig. 66.

Fig. 67.

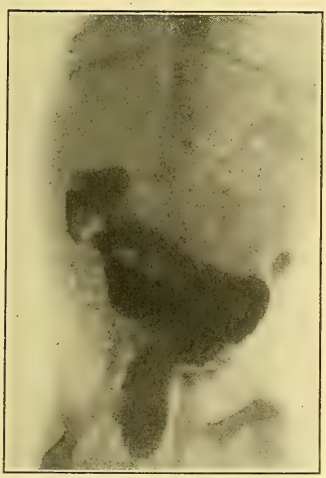


Fig. 68.

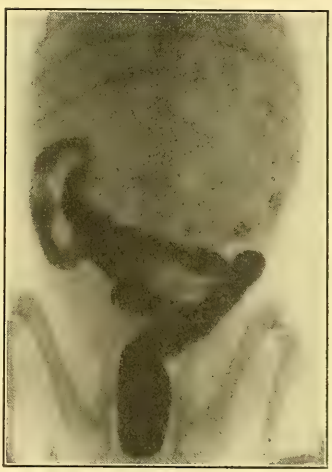


Fig. 69.

Fünfte Aufnahme nach 9 Stunden (Fig. 68): Der distale Dünndarm ist noch teilweise gefüllt; es ist gegen die vierte Aufnahme eine grosse Änderung eingetreten. Der grösste Teil des Dünndarm-

inhaltes ist in den Dickdarm übergetreten, wodurch dieser sehr stark gefüllt deutlich hervortritt.

Sechste Aufnahme nach 11 Stunden (Fig. 69): Im Dünndarm, vor dem Übertritt in den Dickdarm ist noch ein deutlicher Inhaltsrest vorhanden. Der Dickdarm ist in seiner ganzen Länge gefüllt. Col. asc. weniger als Col. transv. und Col. desc.

Fig. 70.

Fig. 71.

Siebente Aufnahme nach 13 Stunden (Fig. 70): Im distalen Dünndarm noch ein deutlicher Rest. Kolon und Rectum sind leer.

Achte Aufnahme nach 24 Stunden (Fig. 71): In der Ampulla recti ist noch ein etwa walnussgrosser Rest; im übrigen Darmtraktus vollständig leer.

Zusammenfassung über die Resaldol-Versuche am Hund.

Röntgenologisch lässt sich über die Wirkung des Resaldols auf den gesamten Magen- und Darmtraktus des Hundes folgendes sagen: Eine Wirkung auf den Magen im Sinne eines anhaltenden Pylorusverschlusses, wodurch der Übergang von Chymus in den Darm ausserordentlich verzögert und damit der natürliche Antrieb der Darmperistaltik vermindert wird, wie das zum Beispiel beim Morphium durch Magnus beobachtet worden ist, ist bei diesem Antidiarrhoicum vollkommen ausgeschlossen. Eine Verzögerung der Magenentleerung wurde nicht beobachtet, im Gegenteil, in Serie A und C war der Mageninhalt schon nach 5—7 Stunden gegen normaliter 9 Stunden

vollständig leer. Wodurch diese vermehrte Magenperistaltik erregt wird, ist schwer zu sagen. Sicherlich spielt dabei die Einwirkung der Magensekrete auf das Resaldol durch Bildung eines die Magenperistaltik anregenden Stoffes eine Rolle.

Die eigentliche Wirkung des Resaldols als Antidiarrhoicum ist eine Darmwirkung, und zwar vornehmlich Dünndarmwirkung, während seine Dickdarmwirkung unsicher ist. Die Wirkung des Resaldols auf den Dünndarm besteht in einer starken Erschlaffung des Normaltonus. Dieses zeigt sich vornehmlich durch die sehr grosse Breite der einzelnen Dünndarmabschnitte gegenüber den entsprechenden Darmabschnitten in den Normalserien. Dadurch dass der Tonus erschlafft, die Peristaltik stark vermindert ist, durch die gute Magenperistaltik dagegen immer neuer Chymus in den Dünndarm vorrückt, ein Vorwärtsschreiten in den Dickdarm durch die daniederliegende Dünndarmperistaltik verzögert wird, muss jede einzelne Dünndarmschlinge breit und intensiv gefüllt erscheinen. Nur so ist es zu erklären, wie in Serie C, Aufnahme 4 die gesamte Inhaltsmasse auf den Dünndarm allein konzentriert ist, während Magen und Dickdarm vollständig chymusfrei sind. Bei der Tonuserschlaffung bleibt ungeklärt, ob es sich um eine Nerven- oder Muskelwirkung handelt, das heisst, ob das Resaldol oder seine Komponenten auf den Vagus lähmend bzw. Sympathicus reizend oder auf die glatte Muskulatur selbst einwirkt.

Eine Wirkung auf den normalen Dickdarm erscheint unsicher. Während in Serie B, Aufnahme 1 der Tonus sehr erschlafft erscheint, ist in Serie C bei doppelt so grosser Dosis gar keine Wirkung zu konstatieren.

Auf das Rectum hat Resaldol keinen röntgenologisch nachweisbaren Einfluss.

Die von Impens genauer geprüften und von der darstellenden Firma vormals Friedr. Bayer & Co. angegebenen Eigenschaften: Geschmacklosigkeit, Geruchlosigkeit und vollkommene Reizlosigkeit der Schleimhaut des Verdauungstraktus, kann ich nach eigenen Versuchen nur bestätigen. Sogar Dosen von 2,0 g per os erregten keinerlei unangenehmen Geschmack bei der Nahrungsaufnahme, denn diese resaldolhaltige Nahrung wurde genau so gut gefressen wie die resaldolfreie. Nach dem andauernd guten Allgemeinzustand der Tiere zu urteilen, scheinen auch bei diesen relativ hohen Dosen keinerlei schädliche resorptive Wirkungen vorzuliegen. In

Anbetracht dieser guten Eigenschaften ist ein Versuch mit diesem neuen Repräsentanten der Cotoinreihe zur genaueren Prüfung seiner Wirksamkeit am Menschen nur zu empfehlen.

Zum Schlusse spreche ich Herrn Professor Dr. Paul Krause für die gütige Überweisung des Themas, die Überlassung des Röntgenlaboratoriums, die vielfache Unterstützung während der Anfertigung sowie für die Übernahme des Referates der Arbeit meinen verbindlichsten Dank aus.

(Aus dem physiologischen Institute der deutschen Universität in Prag.)

Ein neues Geschlechtsmerkmal bei Fröschen.

Von

R. H. Kahn.

(Hierzu Tafel XI.)

Vor 16 Jahren habe ich[1]) eine genaue anatomische und histologische Beschreibung der elastischen Sehnen der schiefen Bauchmuskeln bei Fröschen gegeben. J. N. Czermak[2]) hat im Jahre 1863 die Tatsache entdeckt, dass die quergestreiften Muskelfasern dieser Muskeln elastische Sehnen besitzen, und dass diese Sehnen an den Rändern der plattenförmigen Muskeln eigentümlich aussehende, milchweisse Streifen bilden, von denen also an einem Tiere acht vorhanden und je vier an der Bauch- und Rückenfläche des Körpers zu sehen sind. Ich habe seinerzeit das genauere Verhalten, welches J. N. Czermak in den Grundzügen mit den damals gebräuchlichen einfachen Methoden festgestellt hatte, mit modernen Mitteln untersucht und bin zu folgenden Resultaten gelangt:

1. Die Sehnen der schiefen Bauchmuskeln bei einigen Anuren, vorzüglich bei den Fröschen, bestehen bei einer erheblichen Anzahl von Tieren aus einem eigentümlichen, fibrillenarmen, zellenreichen Bindegewebe, ausgezeichnet durch Kerne besonderer Grösse und Form.

2. In diese Sehnen eingelagert finden sich mächtige Mengen elastischen Gewebes, zusammengesetzt teils aus Bündeln langer, dicker, ungeteilter, in der Verlaufsrichtung der Muskelfasern liegender, teils aus Geflechten kurzer, unregelmässig angeordneter elastischer Fasern.

1) R. H. Kahn, Über die in den Sehnen der schiefen Bauchmuskeln bei Fröschen vorkommenden „Inscriptiones elasticae“. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 57 S. 102. 1900.

2) J. N. Czermak, Ges. Schriften Bd. 1 Abt. 2 S. 660. Leipzig 1879.

3. Die Verbindung der Sehnen mit den Muskelfasern erfoglt durch dieses Bindegewebe oder durch direkten Kontakt mit den elastischen Faserbündeln.

4. Bei Fehlen der Streifen im makroskopischen Bilde ergibt die mikroskopische Untersuchung den Befund gewöhnlicher, aus Bindegewebe bestehender Sehnen.

Das anatomische Verhalten der weissen Streifen wurde nicht sehr anschaulich durch J. N. Czermak, die histologischen Verhältnisse von mir in farbigen Bildern illustriert.

So auffallend die milchweissen elastischen Sehnenstreifen auch sind, so wenig sind sie beachtet worden, ja es ist merkwürdig, dass ihr Vorhandensein zahlreichen Anatomen und Physiologen ganz unbekannt ist. Allerdings finden sie sich nicht an allen Fröschen. J. N. Czermak fand sie bei fünf von zwölf Fröschen vor. Ich selbst habe die Streifen in 65% einer grösseren Anzahl von Tieren gesehen. Um die Aufmerksamkeit auf die in Rede stehende Erscheinung zu lenken — aus einem Grunde, der im Folgenden noch zu erwähnen ist —, gebe ich in Fig. 1 und 2 der Tafel XI eine getreue Abbildung des Verhaltens dieser auffallenden Sehnenstreifen an Rana esculenta, wobei zu bemerken ist, dass die topographischen Verhältnisse bei Rana fusca, Hyla und Bufo prinzipiell die gleichen sind.

Fig. 1 zeigt die vorderen elastischen Sehnen in der Bauchwand nach Freilegung der ventralen Bauchfläche durch Eröffnung des Bauchlymphsackes bei Rana esculenta. Jederseits liegen die beiden weissen Streifen am äusseren Rande des M. rectus abdom., indem sie die ventralen Anheftungslinien der beiden seitlichen Bauchmuskeln markieren, zum Teil übereinander, so dass sie sich zu einem grossen Teile ihres Verlaufes decken. Oralwärts verschwinden die Streifen in der Tiefe unter der Brustmuskulatur, kaudalwärts trennen sie sich jederseits voneinander, indem der dem M. obliqu. externus angehörige scharf nach aussen umbiegt, während der hier frei sichtbare dem M. obliqu. internus (M. transversus, Gaupp) angehörige Streifen medialwärts ziehend unter der kaudalen Portion des M. rectus verschwindet.

Fig. 2. gibt ein Bild der hinteren elastischen Sehnen nach Eröffnung des Rückenlymphsackes und Zurückschlagung der Rückenhaut. Hier decken einander jederseits die beiden milchweissen Streifen im mittleren Teile des Rückens, indem etwa die untere

Hälfte des dem M. obliqu. externus angehörigen Streifens die obere Hälfte desjenigen des M. obliqu. internus überlagert. Während das untere (kaudale) Ende des letzteren gut sichtbar ist, verliert sich das obere (orale) Ende des ersteren nach aussen umbiegend unter der Schultermuskulatur.

Die ganze Erscheinung ist ungemein auffallend. Am Rücken liegen manchmal alle vier Streifen nebeneinander, indem die kaudale Hälfte des äusseren Streifens knapp lateral neben der oralen des inneren gelegen ist.

Entsprechend den physikalischen Eigenschaften des „elastischen" Gewebes lassen sich die Streifen durch leichten Zug in der Richtung der Fasern der schiefen Bauchmuskeln um die Hälfte und auch zur doppelten Breite dehnen, um nach Aufhören des Zuges die ursprüngliche Breite sofort wieder anzunehmen.

Die Funktion der elastischen Sehnen der schiefen Bauchmuskeln bei den anuren Batrachiern ist dunkel. Wenn ich[1]) auch für eine Reihe von Fällen der Wirkung quergestreifter Muskeln durch Vermittlung rein „elastischer" Sehnen (das heisst solcher, welche aus sogenannten elastischen Fasern bestehen) eine ganz befriedigende Erklärung der spezifischen Funktion dieser Sehnen gegeben zu haben glaube, so liegen doch gerade für den hier in Rede stehenden Fall die Verhältnisse recht unklar. Denn wie ich schon damals erwähnt habe, bietet der Umstand, dass die elastischen Sehnen nur bei einem Teile der untersuchten Tiere der gleichen Art zu finden sind, einer jeden Betrachtung über die Funktion derselben anscheinend unüberwindliche Schwierigkeiten. Auch J. N. Czermak hat schon die gleiche Ansicht ausgesprochen. Er fand die Streifen, wie erwähnt, unter zwölf Fröschen fünfmal vorhanden. Ferner gibt er an, dass dieselben sowohl bei Männchen als auch bei Weibchen vorkommen bzw. bei beiden Geschlechtern fehlen. Ich habe zwar seinerzeit Frösche verschiedener Grösse und verschiedenen Geschlechtes untersucht, aber diesen Faktoren weiter keine Beachtung geschenkt.

Seit zwei Jahren nun habe ich systematisch alle in unserem Institute zur experimentellen Verwendung gelangten Frösche (viele Hunderte von Exemplaren von Rana esculenta und Rana fusca) auf das Vorhandensein der elastischen Sehnen der schiefen Bauchmuskeln geprüft. Es stellte sich ausnahmslos heraus, dass bei beiden Arten

1) R. H. Kahn, Über die Bedeutung des elastischen Gewebes als Sehnen quergestreifter Muskeln. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 17 S. 745. 1904.

erwachsener Tiere nur die Männchen, aber diese wieder ohne Ausnahme die weissen Streifen in den Bauchdecken aufwiesen, während dieselben bei den Weibchen ohne Ausnahme fehlten. Es erweisen sich also die elastischen Sehnen der schiefen Bauchmuskeln bei Fröschen als ein Geschlechtsmerkmal.

Hier erhebt sich vor allem die Frage, wie es sich mit dem Vorhandensein der Streifen bei jugendlichen Fröschen verhält. Es gibt meines Wissens keine exakten Anhaltspunkte zur Altersbestimmung bei diesen Tieren. Pflüger[1]) erwähnt Angaben von Roesel, welcher die Diagnose des Lebensalters bei Rana fusca aus der Körperlänge machte. Pflüger selbst fand für Bonner Frösche bis zum dritten Lebensjahre Grössenverhältnisse, welche mit den Angaben von Roesel übereinstimmten, weist jedoch darauf hin, dass andere Rassen des gleichen Tieres (aus anderen Gegenden) ganz andere Maasse zeigten. Jedenfalls sind im allgemeinen derartige Bestimmungen sehr unzuverlässig. Nur bei sehr jungen Tieren verhält sich das anders.

Den Frosch (Rana fusca) des ersten und auch des zweiten Herbstes kann man nach meiner Erfahrung mit Bestimmtheit erkennen. Darüber hinaus fehlt mir jeder Anhaltspunkt für die Altersbestimmung. Unter dem Froschmaterial, das von den berufsmässigen Einfängern in das Laboratorium geliefert wird, gibt es Tiere der verschiedensten Grösse, welche alle völlig erwachsen und geschlechtsreif sind. Ich vermute, dass die gewöhnlich verwendeten und ihrer Grösse entsprechend für das Laboratorium brauchbaren Exemplare mindestens vier bis fünf Jahre alt sind, erfahrene Froschlieferanten schätzen das Alter mittelgrosser Frösche noch höher.

Eine grössere Anzahl von Rana fusca (etwa 50 Exemplare) des ersten und zweiten Herbstes (da die Ablaichung im März—April stattfindet, sind die Tiere also ein halbes bzw. anderthalb Jahre alt) liessen die weissen Streifen ausnahmslos vermissen. In welchem Alter dieselben auftreten, ist mir vorläufig nicht bekannt. Die zu physiologischen Versuchen im Laboratorium gehaltenen erwachsenen Frösche zeigen die Streifen ausnahmslos, wenn sie männlichen Geschlechtes sind.

1) E. Pflüger, Über die das Geschlecht bestimmenden Ursachen und die Geschlechtsverhältnisse der Frösche. Pflüger's Arch. Bd. 29 S. 13. 1882. — Daselbst zitiert: J. A. Roesel von Rosenhof, Naturgeschichte der Frösche Deutschlands S. 4. 1815.

Sicherer Aufschluss über das Auftreten dieses Geschlechtsmerkmales in bestimmtem Alter wäre zu erlangen, indem man ganz junge Tiere durch Jahre weiterzüchten könnte, was besondere, umfangreiche Einrichtungen erfordern würde. Die Verfolgung der Entwicklung unserer Streifen ebenso wie anderer Geschlechtsmerkmale (Daumenschwiele usw.) wäre auch deshalb sehr interessant, weil es sich herausgestellt hat, dass zum mindesten bei gewissen Lokalrassen der Frösche ein grosser Teil der Individuen desselben Jahrganges zunächst Hermaphroditen[1]) sind.

Eine weitere Frage wäre die, ob unsere elastischen Streifen als Geschlechtsmerkmale eine periodische Brunstveränderung durchmachen. Ich habe derartiges nie bemerkt. Breite und Ausbildung der Streifen habe ich zu den verschiedenen Jahreszeiten nie variieren gesehen. Es ist überhaupt merkwürdig, dass man die elastischen Sehnen stets acht an der Zahl und immer nur in vollkommener Ausbildung antrifft. Niemals habe ich eine nur teilweise Ausbildung oder ein Fehlen eines der acht weissen Streifen feststellen können.

Aus dem ausnahmslosen Vorkommen der elastischen Sehnen der seitlichen Bauchmuskeln nur bei männlichen erwachsenen Fröschen halte ich mich für berechtigt, dieselben als ein Geschlechtsmerkmal bei Fröschen zu bezeichnen. Für ihr Vorhandensein bei nahen Verwandten fehlt mir bisher genügend grosse Erfahrung. Bei den wenigen untersuchten Kröten fanden sich die Streifen ebenfalls nur bei den Männchen.

Da es sich doch um eine gewiss sehr interessante, bisher kaum beachtete Erscheinung handelt, bitte ich die Fachgenossen, auf das Vorkommen der elastischen Streifen zu achten. Es würde sich vor Allem darum handeln, an einem möglichst grossen Materiale das ausnahmslose Vorkommen der Streifen bei Männchen zu erhärten (zumal von J. N. Czermak sonderbarerweise das Gegenteil angegeben wurde). Ferner wären Angaben über das Vorkommen der elastischen Sehnen bei Kröten und Laubfröschen, an einem grösseren Materiale untersucht, erwünscht. Endlich könnten Jene, welche in der Lage sind, Frösche jahrelang zu erhalten, Aufschlüsse über die Zeit des Auftretens und die Art der Entwicklung der elastischen Sehnen erzielen.

---

1) E. Pflüger, a. a. O. — E. Witschi, Studien über die Geschlechtsbestimmung bei Fröschen. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 86 Abt. 2 S. 1. 1915.

Tafelerklärung.

Die beiden Figuren der Tafel XI zeigen das topographische Verhalten der weissen Sehnenstreifen, wie es sich nach Eröffnung des Bauch- bzw. Rückenlymphsackes einer erwachsenen, männlichen Rana esculenta ohne weitere Präparation darstellt, in natürlicher Grösse.

Str. o. i. = der von der Sehne des Musc. obliqu. intern. (Musc. transversus, Gaupp) gebildete Streifen.
Str. o. e. = der von der Sehne des Musc. obliqu. extern. gebildete Streifen.
* = Gegend, in welcher die beiden Streifen jederseits übereinander liegen, so dass der letztere den ersteren verdeckt.
M. r. a. = Musc. rectus abdominis.
M. p. = Musc. pectoralis (Portio abdominal.).
F. d. = Fascia dorsalis.
St. = Sternum.
S. = Suprascapula.
A. o. i. = Ala oss. ilei.
V. c. m. = Vena cutanea magna.

Fig. 1 zeigt das Verhalten der Sehnenstreifen am Bauche, Fig. 2 jenes der Sehnenstreifen am Rücken.

Fig. 1.

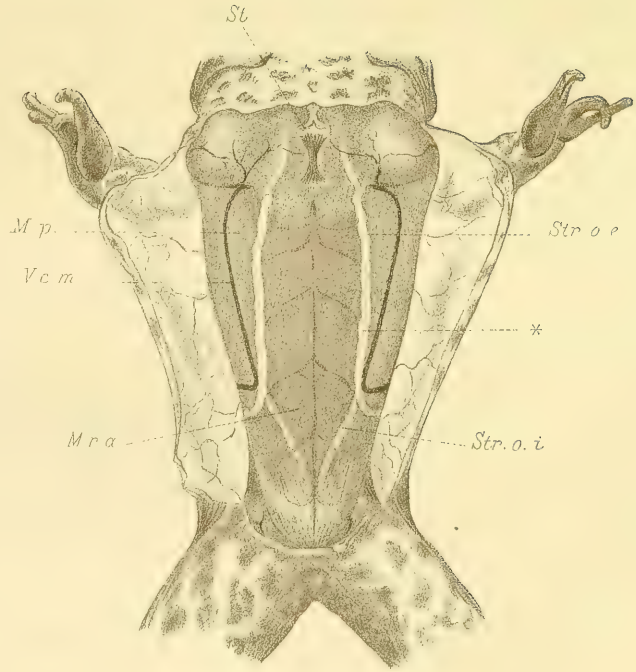
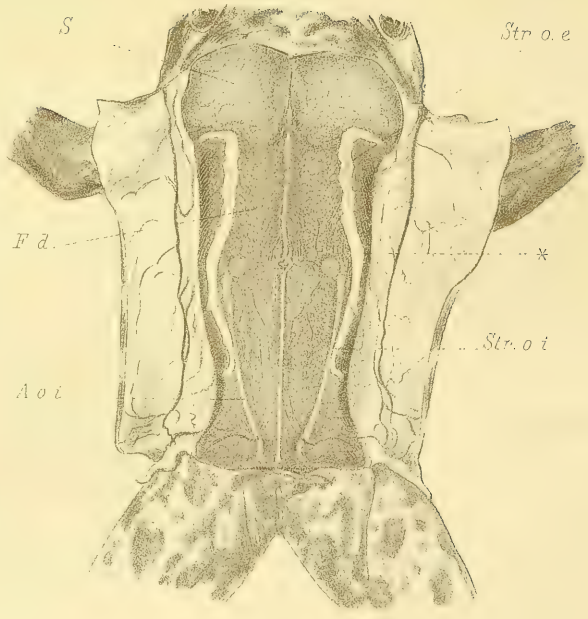


Fig. 2.



Verlag v. Martin Hager Bonn

Lith. Anst. v. F. Wirtz, Darmstadt.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Kiel.)

Untersuchungen über den Atmungsvorgang nitrifizierender Bakterien.

I.

Die Atmung des Nitratbildners.

Von

Otto Meyerhof.

(Mit 11 Textfiguren.)

Inhaltsübersicht.

		Seite
1. Kapitel.	Historische Einleitung	353
2. „	Zucht der Kulturen	355
3. „	Sauerstoffverbrauch und Nitritoxydation	358
4. „	Kohlensäure-Assimilation des Nitratbildners; qualitative Beweise	364
5. „	Kohlensäure-Assimilation des Nitratbildners; quantitative Bestimmung	374
6. „	Wärmebildung und Nitritoxydation	383
7. „	Oxydationsgeschwindigkeit und Nitritkonzentration	389
8. „	Wird nur ionisiertes NO_2 veratmet?	393
9. „	Oxydationsgeschwindigkeit und Nitratkonzentration	400
10. „	Oxydationsgeschwindigkeit und Sauerstoffdruck	405
11. „	Schädigungen durch Sauerstoff- und Nitritmangel	412
12. „	Oxydationsgeschwindigkeit und $H^{\cdot}$-Ionenkonzentration	416
13. „	Bedeutung der Salzlösung für Atmung und Wachstum	422

1. Kapitel. Historische Einleitung.

Die Atmung der nitrifizierenden Bakterien, die im folgenden untersucht werden soll, erscheint aus mehreren Gründen von grossem Interesse. Einmal fragt es sich, ob der so eigenartige, von dem gewöhnlichen völlig abweichende Stoffwechselvorgang, der für den Nitritbildner in der Oxydation von NH_3 zu HNO_2, für den Nitratbildner in der Oxydation von $NaNO_2$ zu $NaNO_3$ besteht, denselben Gesetzen unterworfen ist wie der Atmungsprozess anderer, von orga-

nischem Material lebender Zellen oder besondere Abweichungen zeigt. Die grosse Einfachheit des chemischen Vorgangs lässt zudem ein gewisses Eindringen in den Oxydationsmechanismus dieser Lebewesen erhoffen, wie es für die höher organisierten Zellen in jüngerer Zeit besonders durch die Arbeiten Warburg's und seiner Mitarbeiter möglich geworden ist.

Auch wurde die Frage wiederholt diskutiert, ohne eine bestimmte Entscheidung zu ermöglichen, welche Bedeutung der Energie bzw. Arbeitsfähigkeit der chemischen Stoffwechselreaktionen zukommt[1]). Hier ist nun eine klare Antwort auf diese Frage möglich. Denn wie Winogradsky in vortrefflichen Untersuchungen, wenigstens für den Nitritbildner, festgestellt hat[2]), dient die aus der Oxydation des Stickstoffs gewinnbare Energie für die Assimilation von Kohlensäure, eine Entdeckung, die im folgenden auch für den Nitratbildner, für den sie noch in jüngster Zeit bezweifelt und sogar verneint worden ist[3]), bewiesen werden wird. Hier also war die Möglichkeit gegeben, die Grösse der chemischen Arbeitsleistung der Stoffwechselreaktion durch Bestimmung des auf die Kohlensäureassimilation entfallenden Anteils der Energie zu messen. Schliesslich aber bietet die chemische Einfachheit der Nährstoffe und Endprodukte und die scharfe Trennung zwischen „Bau- und Betriebsstoffwechsel" auch Gelegenheit, eine Reihe umstrittener Fragen nach der Abhängigkeit der Umsatzgrösse von der Konzentration der beteiligten Substanzen für diesen Fall eindeutig zu beantworten.

Vorläufig werden nur Versuche mit Nitratbakterien mitgeteilt. Über den Nitritbildner soll in einer späteren Arbeit berichtet werden. Die Reinkulturen desselben waren während einer durch den Krieg verursachten dreivierteljährigen Unterbrechung der Arbeit eingegangen und mussten erst neu gezüchtet werden.

Atmungsversuche mit nitrifizierenden Bakterien sind noch nicht angestellt worden. Die Untersuchungen Winogradsky's und seiner Schüler, die zwar viel Interessantes über den Stoffwechsel derselben zutage gefördert haben, und ebenso alle späteren Arbeiten über sie bestehen in Kulturversuchen; wenn auch das Gedeihen der Kulturen

1) S. O. Meyerhof, Die Energetik der Zellvorgänge. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen 1913. Vgl. auch F. Tangl, Energie, Leben und Tod. Berlin 1914.

2) Zusammenfassung in Lafar's Handb. d. techn. Mykol. Bd. 3 S. 133ff. 1907.

3) Biejerinck, Folia Mikrobiologica vol. 3 p. 91. 1914.

in der Regel an dem Entstehen bzw. Verschwinden von Nitrit und Nitrat festgestellt, gelegentlich auch quantitativ gemessen wurde — also an einer Äusserung des Stoffwechsels —, so sind doch dabei stets Atmungs- und Wachstumsvorgänge in den sich über Wochen erstreckenden Zuchtversuchen in unbekannter Weise miteinander verbunden. Das gilt besonders auch von den Untersuchungen von Boullanger und Massol[1]), die manches physiologisch Interessante ergaben. In letzter Zeit sind diese Bakterien gar nicht mehr von physiologischen Gesichtspunkten aus studiert worden; vielmehr beschäftigte man sich ausschliesslich mit dem Vorgang der Nitrifikation im Erdboden von praktischen Agrikulturfragen aus. Bei den physikalisch, chemisch und bakteriologisch so sehr komplizierten Bedingungen des Ackerbodens ist dabei erklärlicherweise auch nebenher kaum etwas für die Physiologie der Bakterien Belangvolles festgestellt worden. Dagegen führten die Bemühungen einiger französischer Forscher dazu, den Nitrifikationsvorgang sehr zu beschleunigen und für technische Zwecke brauchbar zu machen[2]). Die betreffenden Methoden waren für meine Zwecke nicht geeignet, vor allem aber auch unnötig, da es mir mit sehr einfachen Mitteln gelang, genügend stark atmende Bakterienlösungen zu erhalten und dauernd für die Versuche zur Verfügung zu haben. Auf diejenigen Ergebnisse früherer Forschungen, die physiologisch wichtige Tatsachen über die Nitratbakterien enthalten, wird im folgenden bei den einzelnen Kapiteln eingegangen werden.

2. Kapitel. **Zucht der Kulturen.**

Als Impfmaterial für die Kulturlösungen wurde eine Reinkultur von Nitrobakter (Winogradsky) aus Petersburger Boden benutzt, die ich Herrn Professor W. Omelianski, Assistenten am Institut Winogradsky's in Petersburg, verdanke. (Abbildung: Lafar Bd. 3 Taf. 5 Nr. 5.) Die Züchtung der Nitrit- und Nitratbakterien auf den verschiedenen festen Nährböden erlernte ich mit gütiger Erlaubnis des Herrn Professor Lemmermann im bodenbakteriologischen Institut der landwirtschaftlichen Hochschule in Berlin. Nach

1) Ann. Pasteur t. 17 p. 492. 1903; t. 18 p. 181. 1904 — Compt. rend. 1905 p. 687.

2) Ausser Boullanger und Massol besonders Müntz und Lainé, Compt. rend. t. 142 p. 1239.

einiger Praxis zeigte es sich, dass für meine Zwecke nur Flüssigkeitskulturen in Betracht kamen. Es wurden Abstriche aus Agarröhrchen in die Winogradsky'sche Nährlösung (siehe unten) überimpft, die sich in sterilisierten Erlenmeyer-Kolben befand, und nach Verbrauch des Nitrits immer wieder neues aus einer konzentrierten Stammlösung zugegeben. Von derartigen Flüssigkeitskulturen wurde dann wieder, wenn sie einen möglichst starken Nitritumsatz erreicht hatten, ein Quantum in andere Nährlösungen pipettiert und so fort, derart, dass stets eine ganze Reihe Kulturkolben in Betrieb war, um das Material für die Atmungsversuche zu liefern. Diese Züchtung und auch die chemische Kontrolle der Kulturen auf den Nitritverbrauch schloss sich im wesentlichen an Winogradsky an[1]).

Alle Manipulationen geschahen möglichst unter sterilen Kautelen (sterilisierte Lösungen, in der Flamme erhitzte Pipetten usw.). Doch war ein völliges Sterilhalten der Kulturgefässe bei dem oft durch Wochen fortgesetzten täglichen Entnehmen und Einfüllen von Flüssigkeit nicht möglich und auch nicht erforderlich. Schon Winogradsky hat bemerkt[2]), dass solche unter den erforderlichen Arbeitsumständen unvermeidliche Verunreinigungen für das physiologische Studium der nitrifizierenden Bakterien in mineralischen Lösungen deshalb ganz gleichgültig sind, weil diese fremden Bakterien bei dem völligen Mangel organischer Nährstoffe nicht wachsen können. Dieser Umstand erleichtert das Arbeiten mit den Nitrifikationserregern ausserordentlich. In der Tat liess sich die „physiologische" Reinheit der Kultur in meinen Versuchen jederzeit dadurch kontrollieren, dass in Abwesenheit von Nitrit kein erkennbarer Sauerstoffverbrauch stattfand. Nur sehr alte Kulturlösungen dürfen nicht gebraucht werden, besonders wenn sie längere Zeit nitritfrei waren. Dann reicht die organische Substanz abgestorbener Nitratbakterien hin, einzelnen fremden Keimen ein Wachstum zu gestatten. Und ferner sind solche Kulturen ungeeignet, um Züchtungsversuche unter Zusatz organischer Nährstoffe zu machen. Während mehrstündige Atmungsversuche mit derartigen Zusätzen noch ein ungetrübtes Bild des Verhaltens der Nitratbakterien zeigen, gelangen im Laufe einiger Tage die beigemengten fremden Keime zu starker

1) Lafar's Handb. a. a. O.
2) Ann. Pasteur t. 4 p. 760ff. 1890.

Vermehrung, überwuchern die Tätigkeit des Nitratbildners oder unterdrücken sie ganz. Derartige Zuchtversuche mit organischen Nährstoffen anzustellen, wurde nicht beabsichtigt.

Als Nährlösung wurde die von Winogradsky angegebene benutzt: Auf 1 Liter destilliertes Wasser 1—2 g $NaNO_2$, 0,5 g KH_2PO_4, 0,3 g $MgSO_4$, 1,0 g Na_2CO_3 (wasserfrei), 0,5 g NaCl. Der von Winogradsky empfohlene Zusatz von 0,4 g $FeSO_4$ unterblieb meist ganz, gelegentlich wurde eine ein Zehntel kleinere Menge $Fe_2(SO_4)_3$ verwandt. Der starke Niederschlag von $Fe(OH)_3$, der sich sonst bildet, ist für die gleichmässige Verteilung der Bakterien in den Versuchen und auch aus anderen Gründen störend; auch besitzt dieser Zusatz nach meinen Erfahrungen nicht die von Winogradsky angenommene fördernde Wirkung auf das Wachstum. Doch soll über die Bedeutung des Eisens erst in der nächsten Arbeit gesprochen werden. —

Die grossen sterilisierten Kolben, die meist 100 ccm Nährlösung enthielten, wurden beimpft, in den Brutschrank von 35° C. gestellt — dem von Winogradsky ermittelten Temperaturoptimum — und dann in den folgenden Tagen mit Jodzinkstärke auf das Verschwinden des Nitrits hin geprüft. War es verschwunden, wurde eine kleine Menge konzentrierter $NaNO_2$-Lösung (meist 2 ccm 5%iger Lösung) neu hinzugegeben und wieder das Verschwinden des Nitrits geprüft, das nun wegen des Zuwachsens junger Bakterien in kürzerer Zeit erfolgte usw. Dauert es zum Beispiel das erste Mal bis zum Verschwinden von 1‰ $NaNO_2$ 8 Tage, so das zweite Mal 4—5, das dritte Mal 3, schliesslich 2 Tage. Ohne besondere Einrichtungen wird dann der Umsatz nicht mehr schneller, sondern hält sich bis etwa 2% $NaNO_2$ ungefähr auf derselben Höhe und fällt schliesslich, am Schluss ziemlich rapide, ab — die Gründe hierfür werden im folgenden dargestellt werden. Allein durch das einfache Mittel der Durchlüftung gelingt es jedoch, das Wachstum noch sehr erheblich zu beschleunigen. Dann kann unter günstigen Umständen die zugegebene Menge von 2 ccm 5%igem $NaNO_2$ in 100 ccm — also 0,1% $NaNO_2$ — schon in 5 Stunden oxydiert sein, mithin in 24 Stunden, auf 1 Liter berechnet, 5—6 g $NaNO_3$ gebildet werden. Das ist nicht nur sehr erheblich mehr, wie Winogradsky als Maximum beobachtet hat, sondern, soweit ich die Angaben von Boullanger und Massol verstehe, auch mehr, als diese mit einem recht umständlichen Apparat erreicht haben, in dem eine

Bakterienlösung durch ein schlackengefülltes Rohr herabsickert und in geschlossenem Kreise wieder heraufgepumpt wird. — Ausserdem lassen sich die Bakterien auf verschiedene Weise konzentrieren. Gelegentlich wurden dieselben abzentrifugiert und der Bakterienniederschlag — eventuell nachdem er nochmals in der Zentrifuge gewaschen war — auf die Atmungsgläser verteilt. Das geht allerdings nicht ganz ohne Verluste ab. Weniger empfehlenswert ist es, sie durch Asbest abzusaugen, weil sie sich dann schlecht mehr verteilen lassen.

Für die im folgenden beschriebenen Atmungsversuche wurde aus gut atmenden Kulturen ein Flüssigkeitsquantum herauspipettiert, dann Sauerstoffverbrauch, Nitritverbrauch usw. nach den im folgenden angegebenen Methoden bestimmt. Wenn die Kulturlösung dadurch zum grössten Teil verbraucht war — was bei ununterbrochenem Arbeiten meist in 2 Tagen der Fall war —, wurde sterile Nährlösung neu zugegeben und der Rest der Kultur in denselben Gefässen weitergezüchtet. Dieser war unter den später eingehaltenen günstigen Wachstumsbedingungen in 4—5 Tagen meist schon so stark vermehrt, dass dann die für die Atmungsversuche erforderlichen Mengen wieder aus dem Gefäss entnommen werden konnten. Zu dieser Zeit reichten daher drei Kulturgefässe aus, um fortdauernd stark atmendes Material zur Verfügung zu haben, wozu anfangs fünf bis zehn Kolben benötigt wurden. Der jeweils zu Versuchen dienende wurde späterhin ständig durchlüftet mittels einer Gebläseeinrichtung, die aus Wasserstrahlpumpe und luftdicht aufgesetzter, am Boden tubulierter Flasche mit Überlaufrohr bestand [1]). Die in das Kulturgefäss hineinführende Luftleitung enthielt einen kurzen Asbestpfropfen, um Verunreinigungen festzuhalten.

In mehreren Fällen, wo grosse Mengen Bakterienflüssigkeit auf einmal benötigt wurden, wurden grosse Glasschalen von 20 und 24 cm Durchmesser benutzt, die 200—250 ccm Flüssigkeit enthielten. Diese wurden meist nicht steril behandelt. Daraus ergab sich aber kein erkennbar anderes Verhalten bei den Versuchen, wie schon oben erwähnt wurde.

3. Kapitel. Sauerstoffverbrauch und Nitritoxydation.

Es ist schon von Winogradsky angenommen worden, dass der Nitratbildner als einzige Stoffwechselreaktion die Oxydation des

1) Siehe Ostwald-Luther, Physiko-chemische Messungen, 3. Aufl., S. 293.

Nitrits zum Nitrat vollzieht, doch fehlt bisher der experimentelle Beweis dafür. Für den Nitritbildner zeigte schon vor Jahren Godlewski[1]) durch zwei Zuchtversuche in abgeschlossenem Raum, dass der verschwundene Sauerstoff mit dem verschwundenen Ammoniak und gebildetem Nitrit recht gut nach der Gleichung

$$NH_3 + 3\,O = HNO_2 + H_2O$$

übereinstimmt[2]). — Für den Nitratbildner fehlte aber jeder derartige Nachweis.

Der Sauerstoffverbrauch wurde von mir in diesen und allen folgenden Versuchen nach der Methode von Warburg und Siebeck bestimmt[3]) mit geringen Abweichungen, insbesondere befand sich im Einsatzrohr in der Regel keine Kalilauge. (Näheres siehe unter „Versuche“ am Schluss des Kapitels.) Die Thermostatentemperatur betrug 35° C. Den Nitritgehalt habe ich stets nach der vorzüglichen Methode von Raschig bestimmt[4]). Diese stellt eine Vereinigung der Permanganattitration der salpetrigen Säure nach Lunge mit der Volhard'schen jodometrischen Bestimmung des Permanganats vor. Sie ist von Raschig für $\frac{n}{10}$-Lösungen ausprobiert, eignet sich aber ebenso für $\frac{n}{100}$-Lösungen: eine abgemessene Menge eingestellter Permanganatlösung wird in saurer Lösung durch die vorhandene salpetrige Säure zu einem Teil zersetzt. Nach 5 Minuten wird zu dem unzersetzten Rest Jodkali zugefügt, aus dem eine äquivalente Menge Jod frei wird, das mit Natriumthiosulfat titriert wird.

Zur Feststellung, ob die Stoffwechselreaktion des Nitratbildners genau der Formel $NaNO_2 + O = NaNO_3$ entspricht, also weder mehr noch weniger Sauerstoff verbraucht wird, als nach der Gleichung ge-

---

1) Anz. d. Akad. d. Wissensch. in Krakau S. 178. 1895.

2) Godlewski nimmt dabei an, dass der gefundene Überschuss an freiem Stickstoff der Reaktion $2\,NH_3 + 3\,O = 3\,H_2O + N_2$, also einem Oxydationsprozess entstammt, während er doch wahrscheinlich grossenteils aus der Zersetzung des Ammoniumnitrits nach der Gleichung $NO_2NH_4 \longrightarrow N_2 + H_2O$ herrührt. Dann stimmt das Resultat etwas weniger gut.

3) Ausführliche Darstellung von Siebeck in Abderhalden's Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden Bd. 8 S. 13.

4) Berliner Ber. Bd. 38 S. 3913. Vgl. auch Miller-Kiliani, Lehrb. d. analyt. Chemie, 6. Aufl., S. 347.

fordert wird, muss Sauerstoffverbrauch und Veränderung des Nitritgehalts miteinander verglichen werden. Das kann so geschehen, dass nach vorheriger Nitrittitration ein Teil der Bakterienflüssigkeit in verschlossener Flasche mit einem grösseren Luftquantum im Thermostaten ständig in Bewegung gehalten wird — um die Flüssigkeit dauernd luftgesättigt zu erhalten — und nachher wieder auf den Nitritgehalt titriert wird, und gleichzeitig hiermit in einem aliquoten Teil bei gleicher Temperatur der Sauerstoffverbrauch nach Warburg-Siebeck gemessen wird. Ich fand, dass es noch genauer ist, ein und dieselbe Menge sowohl für die Atmung wie für die Nitritbestimmung zu benutzen, da dann alle aus ungleichmässiger Behandlung herrührenden Differenzen verschwinden. Es wurde in diesen Versuchen mehr Bakterienflüssigkeit für die Atmungsversuche benutzt, als sonst üblich ist — meist 4,4 ccm — und dementsprechend etwas grössere und breitere Gefässe verwandt, um die Luftversorgung zu verbessern. Doch ist es in diesem Fall ganz gleichgültig, ob die Luftversorgung für die Atmung maximal ist oder nicht, weil nachher in derselben Probe der Nitritgehalt titriert wird — und etwaiger unvollständiger Sauerstoffversorgung entsprechend auch weniger Nitrit verschwunden sein muss. Gleichwohl überzeugte ich mich immer durch Versuche mit der halben Menge, dass die Luftversorgung ganz oder doch fast ganz ausreichte. Die Versuche sind demnach so angestellt, dass 4,4 ccm zur Atmung verwandt, 4 ccm derselben Kultur zu Beginn des Atmungversuchs titriert und sofort nach Schluss des Atmungsversuchs 4 ccm aus dem Atmungsgläschen entnommen und wieder titriert wurden. Da es auf möglichste Genauigkeit ankam, wurden bei der Berechnung die Pipettenfehler berücksichtigt und im Sauerstoffversuch die Korrektur für abnehmende Luftsättigung der Flüssigkeit angebracht. Zur Illustration sei folgendes Beispiel durchgerechnet:

Versuch Nr. 8.

Atmungsversuch: 4,45 ccm Bakterienflüssigkeit gibt bei Temperatur (t) = 35° C. im Atmungsgefäss mit einem Gasraum (v) von 11,3 ccm in 4 Stunden eine Druckabnahme (p) des Manometers von 276 mm Brodie'scher Flüssigkeit[1]) (10000 mm = 1 Atm.).

Der Sauerstoffverbrauch in Kubikzentimetern (0° C., 760 mm)

1) Vgl. Siebeck, Abderhalden's Handb. a. a. O.

berechnet sich nach der Formel $\frac{p \cdot v}{(1+\alpha t) \cdot 10\,000} + \frac{F a p}{10\,000}$, wo F das Volumen der Bakterienflüssigkeit, a der Absorptionskoeffizient für Sauerstoff in ihr (Wasser) bei 35° C. = 0,024 bedeutet.

Demnach beträgt der Sauerstoffverbrauch:

$$\frac{276 \cdot 11{,}3}{1{,}13 \cdot 10\,000} + \frac{4{,}4 \cdot 0{,}024 \cdot 276}{10\,000} = 0{,}276 + 0{,}003 = 0{,}279 \text{ ccm } O_2.$$

Nitrittitration: Titer der Thiosulfatlösung: 26,2 Nath. = 2,0 $\frac{n}{10}$-Kaliumbichromat, 10 ccm $\left(\frac{n}{40}\right)$-$KMnO_4$ = 31,4 Nathiosulfat. Zu Versuchsbeginn haben 4,02 ccm Bakterienlösung

einen Nitritgehalt = 24,0 Nath.
4 Stunden danach = 17,8 „
Nitritverbrauch 6,2 ccm.

Auf $\frac{n}{100}$ umgerechnet $6{,}2 + \frac{20}{26{,}2} = 4{,}73$.

1 ccm $\frac{n}{100}$-Nath. entspricht 1 ccm $\frac{m}{200}$-HNO_2 bzw. N, also 0,07 mg N. Es sind also $4{,}73 \cdot 0{,}07$ mg N verschwunden, wofür nach der Formel $NaNO_2 + O = NaNO_3$ $4{,}73 \cdot 0{,}07 \cdot \frac{16}{14}$ mg O erfordert würden. Das sind 0,378 mg oder 0,264 ccm O_2.

Wenn für 4,02 ccm 0,264 ccm O_2 erforderlich sind, so für die Menge des Atmungsversuchs: $0{,}264 \cdot \frac{4{,}45}{4{,}02} = 0{,}292$ ccm O_2.

Tatsächlich wurde verbraucht 0,279 ccm O_2.
Differenz — 0,013 oder — 4,5 %.

Es wurden zehn derartige Versuche gemacht. Die Resultate sind in umstehender Tabelle I (S. 362) enthalten.

Man sieht, dass eine recht gute Übereinstimmung zwischen dem Versuchsergebnis und der Reaktionsformel besteht. Die Abweichungen der Versuche voneinander sind durch die Fehlergrenze bestimmt, die für die Titration sehr viel höher liegt als für den Atmungsversuch, denn 0,1 ccm $\frac{n}{100}$-Thiosulfat entsprechen etwa 20 mm Druckabnahme. Bei den Mengenverhältnissen des Versuches entspricht aber ein Fehler von 0,1 ccm Thiosulfat schon 2 % Differenz. Gleichwohl aber ist es doch nicht ganz zufällig, dass ausser in den Versuchen VI und VII, die einen Doppelversuch darstellen, stets etwas zu wenig Sauerstoff

verschwunden ist, als dem Nitritverbrauch entspricht. Denn bei der Assimilation der Kohlensäure wird etwas Sauerstoff in Freiheit gesetzt. In dem Kapitel 5 wird gezeigt werden, dass pro 100 Atome oxydierten Stickstoffs etwa ein Atom Kohlenstoff gewonnen wird. Legt man der Assimilation schematisch die Formel $CO_2 \rightarrow C + O_2$ zugrunde, so müssen für die Oxydation von 14 g N, das heisst den Verbrauch von 16 g O 0,32 g O in Freiheit gesetzt werden, also 2 % des Sauerstoffkonsums. Wenn es auch zufällig ist, dass sich aus dem Mittel der zehn Versuche fast genau diese Differenz berechnet, so geben doch immerhin diese Versuche schon einen Hinweis auf die Assimilation der Kohlensäure.

Tabelle I.

Nummer	1	2	3	4	5	6	7	8
	Atmungsversuch			Nitritversuch			Dafür erfordert ccm O_2 für Menge u. Zeit des Atmungsversuchs	Im Atmungsversuch gefundene Differenz %
	Zeit Stdn.	Bakterienflüssigkeit ccm	O_2-Verbrauch ccm	Zeit Stdn.	Bakterienflüssigkeit ccm	$\frac{n}{100}$ Nathiosulfat ccm		
1	8h 30′	4,4	**0,270**	9h 6′	4,02	4,82	**0,273**	— 1,1
2	8h	4,4	**0,392**	8h	4,02	6,6	**0,396**	— 1
3	5h	4,4	**0,277**	5h 4′	4,02	4,78	**0,290**	— 4,7
4	5h	4,4	**0,293**	5h 4′	4,02	4,88	**0,295**	— 0,8
5	5h 30′	4,4	**0,360**	5h 28′	4,02	6,15	**0,374**	— 3,9
6	6h	4,5	**0,246**	6h	4,0	3,82	**0,240**	+ 2,5
7	6h	4,5	**0,244**	6h	4,0	3,82	**0,240**	+ 2,0
8	4h	4,45	**0,279**	4h	4,02	4,73	**0,292**	— 4,5
9	5h 30′	4,45	**0,391**	5h 30′	4,02	6,45	**0,398**	— 1,8
10	6h 30′	4,4	**0,238**	6h 30′	4,02	4,03	**0,246**	— 3,2
							Im Mittel von zehn Versuchen	**— 1,6**

Versuche von Kapitel 3.

Da die Versuchsdaten dieses Kapitels schon in Tabelle 1 genügend angegeben sind, sollen hier nur noch einige Bemerkungen zu den benutzten Methoden folgen.

Sauerstoffversuche. Abgesehen von den Versuchen dieses Kapitels, für die ein besonderer Zweck massgebend war, wurde in der Regel nur 2 ccm Bakterienflüssigkeit, im Fall stark atmender Lösungen sogar nur 1,5 ccm im Atmungsversuch benutzt. Die Sauerstoffzehrung mittelguter Kulturen beträgt auf 2 ccm etwa 15—20 cmm O_2 = 15—20 mm Druckabnahme pro 1 Stunde. Zur Erhöhung der

Genauigkeit wurden die Versuche meist 4 Stunden, oft länger, im Fall starker Sauerstoffzehrung aber auch kürzer (2—3 Stunden) angestellt. In der ersten Zeit waren oft keine so gut atmenden Kulturen vorhanden, unter Umständen mussten solche benutzt werden, die nur 10 mm Druckabnahme pro Stunde ergaben. Andrerseits waren besonders in späterer Zeit die Sauerstoffzehrungen der Kulturen viel grösser, häufig um 30 cmm pro Stunde auf 2 ccm Kultur, bis zu 60 cmm. — Die Hauptabweichung gegen die übliche Methodik dieser Versuche besteht darin, dass in der Regel im Einsatzrohr sich kein KOH befand. Die Bakterien produzieren keine Kohlensäure, und die Reaktion der Flüssigkeit ändert sich nicht, daher ist die Kalilauge überflüssig. Andrerseits gebrauchen sie aber Kohlensäure zum Wachstum. Daher ist es sogar für länger dauernde Versuche schädlich, Kalilauge zu verwenden, worüber Genaueres im nächsten Kapitel angegeben wird. — Unter diesen Umständen kann nun leicht etwas Kohlensäure aus dem Karbonat der Lösung am Anfang entweichen und einen geringen positiven Druck geben, was zu Fehlern führt. Deshalb wurde zu Beginn des Versuchs der Hahn des Manometers geschlossen und das Gefäss mehrmals mit der Hand geschüttelt, danach mindestens eine halbe Stunde gewartet, bis die Ablesungen begonnen wurden. Wenn aus anderen Gründen Freisetzung von Kohlensäure zu erwarten war, so wurde die Bakterienflüssigkeit vor Versuchsbeginn mittels einer Gebläsepumpe kräftig durchlüftet. Man kann sich in Doppelversuchen mit und ohne KOH überzeugen, dass man so für die ersten 1—2 Stunden in beiden Fällen ganz gleiche Druckabnahmen erhält. Zeigte sich gelegentlich, dass zu Beginn die Druckabnahme in den Kalilauge-freien Gefässen gegenüber den folgenden Perioden verkleinert war, so wurde die erste Zeit unberücksichtigt gelassen.

Nitrittitration. Es erwies sich als am zweckmässigsten, die Permanganatlösung $\frac{n}{40}$ zu gebrauchen, die mit einer guten Pipette sehr genau abgemessen werden konnte, und den Rest mit $\frac{n}{100}$ Natriumthiosulfat zurückzutitrieren. Es wurde also zu dem abgemessenen Quantum Bakterienflüssigkeit 10 (oder 20) ccm $KMnO_4$ $\frac{n}{40}$ und gleich darauf 5 ccm 10%ige H_2SO_4 hinzugefügt, mindestens 5 Minuten gewartet (etwas länger schadet nichts, wohl aber kürzer), dann 1 ccm 10%iges Jodkali hinzugefügt und das freigemachte Jod mit $\frac{n}{100}$-Natriumthiosulfat unter Stärkezusatz titriert. Der absolute Titer der Natriumthiosulfatlösung wird häufig gegen $\frac{n}{10}$-Kaliumbichromatlösung gestellt: der relative Titer der Natriumthiosulfatlösung gegenüber dem Permanganat vor jedem einzelnen Versuch. In alten Lösungen ändert sich übrigens auch dieser relative Titer kaum noch. Manchmal wurde daneben zur Kontrolle auch der Permanganattiter direkt mit Natriumoxalat bestimmt. — In Anwesenheit der Bakterien findet eine geringfügige Jodzehrung (oder Permanganatzersetzung) durch die Bakterien-

substanz statt. Diese betrug maximal in bakterienreichen Lösungen auf 5 ccm 0,6 ccm $\frac{n}{100}$-Natriumthiosulfat. Sie kommt aber als Fehler nicht in Betracht, da sie sich bei der doppelten Titration am Anfang und Ende des Versuchs heraushebt.

4. Kapitel. Kohlensäure-Assimilation des Nitratbildners; qualitative Beweise.

Über die Kohlensäureassimilation der Nitratbakterien sind bisher keine exakten Versuche gemacht worden. Winogradsky sagt darüber: „Über die Kohlenstoffernährung des Nitratmikroben sind keine besondern Versuche, so wie mit dem Nitritmikroben, ausgeführt worden. Man hat ihn weder in einer zu dem Zweck bereiteten absolut reinen, das heisst von organischen Nährstoffen freien Nährlösung gezüchtet noch auch einen Gewinn an brennbarem Kohlenstoff in seinen Zuchten festgestellt. Doch spricht sein negatives Verhalten gegenüber organischen Nährstoffen sowie sein Bedürfnis nach Kohlensäure entschieden dafür, dass der Nitratbildner in betreff seiner Kohlenstoffernährung sich ebenso verhält wie der Nitritbildner, nämlich dass er seinen Kohlenstoffbedarf nur aus freier bzw. aus halbgebundener Kohlensäure decken kann[1]).“ Diese Lücke hat in späterer Zeit Coleman[2]) dadurch zum Teil auszufüllen versucht, dass er in einigen Bestimmungen, die er wohl mit Recht als Vorversuch bezeichnet, den Gewinn an brennbarem Kohlenstoff gemessen hat. Er hat nach Angaben von König die Bakterien durch Permanganat oxydiert und die dadurch entstandene Kohlensäure bestimmt. Mit dieser Methode dürften sich kaum genaue Resultate erhalten lassen, und in der Tat weichen seine Bestimmungen sowohl voneinander wie von den meinigen sehr stark ab. Andererseits waren seine Versuche über die Notwendigkeit der Kohlensäure widerspruchsvoll, und er schloss aus ihnen, dass die Bakterien nur am Beginn der Zucht freie Kohlensäure benötigen, für ihr späteres Wachstum aber nicht mehr[3]). —

Qualitativ stellt nun schon die gewöhnliche Zuchtmethode der

---

1) Lafar's Handb. Bd. 3 S. 173.

2) Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 20 S. 401, 484. 1908.

3) Beijerinck (Fol. Mikrobiol. vol. 3 p. 91 f.) hat sogar „keinerlei Beweise für eine Chemosynthese der Kohlensäure“ beim Nitratbildner auffinden können.

Bakterien einen recht guten Beweis für die Richtigkeit von Winogradsky's Annahme dar, dass die Leibessubstanz ohne Zuhilfenahme fremder organischer Substanz gebildet wird: Füllt man in die mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure gereinigten Kulturkolben mineralische Nährlösung aus doppelt destilliertem Wasser und chemisch reinen Salzen, verschliesst sie mit Glaswollpfropfen, sterilisiert, impft ein paar Tropfen Bakterienflüssigkeit hinein und stellt sie in den Brutschrank — in einen Raum, in dem nicht chemisch gearbeitet wird und keine flüchtigen Stoffe entstehen —, so kann man sowohl an dem täglich wachsenden Nitritverbrauch wie an der zunehmenden Trübung der anfangs (falls kein Eisen zugegen) wasserklaren Lösung das Wachstum der Mikroben feststellen.

Um nun die Möglichkeit, dass doch flüchtige Stoffe aus der Luft die Kohlenstoffquelle bilden, völlig auszuschliessen, wurde folgendermassen verfahren: In ein ganz aus Glas bestehendes, gut mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure gereinigtes Kulturgefäss — eine Gaswaschflasche — wurden 50 ccm Nährlösung, aus über H_2SO_4 abdestilliertem Wasser und reinen Salzen bestehend, gefüllt und mit 1,5 ccm einer jungen Kulturlösung von bekannter Atmungsgrösse beimpft. Das im Brutschrank befindliche Kulturgefäss wurde mit der Wasserstrahlpumpe verbunden und vor dasselbe 1. eine Waschflasche mit reinem $KMnO_4$ (etwa 4%), 2. eine Waschflasche mit reiner konzentrierter H_2SO_4, 3. eine Waschflasche mit n-$NaHCO_3$-Lösung geschaltet. Dann wurde dauernd ein Luftstrom hindurchgesaugt. (Die Bikarbonatlösung diente zur Abgabe von CO_2 an die Kulturlösung.) Das Wachstum der Kultur unterschied sich in nichts von dem üblichen[1]). Eine genauere Prüfung desselben ergab folgendes: 3 Tage nach Beimpfung war 0,1% $NaNO_2$ umgesetzt; 24 Stunden später wieder 0,1% $NaNO_2$, 12 Stunden später zum dritten Mal 0,1% $NaNO_2$. Jetzt wurden — 120 Stunden nach Beginn des Zuchtversuchs — 2 ccm zur Atmungsmessung entnommen, während von der Impfkultur zu Beginn des Versuchs auch in 2 ccm die Atmungsgrösse bestimmt war. Diese Impfkultur hatte in 2 ccm pro 1 Stunde 14 cmm O_2 verbraucht. Jetzt wurde von 2 ccm der

1) Ein ähnlicher Beweis für die „Kohlenstoffautotrophie" der umstrittenen Eisenbakterien wurde von Lieske für „Spirophyllum ferrugineum" geführt. Jahrb. f. wissensch. Bot. Bd. 49 S. 112 f. 1911.

Kultur in der Gaswaschflasche in 1 Stunde 30 cmm O_2 verbraucht. Sie hatte sich also in 120 Stunden um $\frac{50}{1.5} \cdot \frac{30}{14} = 71$ mal vermehrt. Wir können daraus die Zahl der Teilungen (Verdoppelungen der Atmungsgrösse), für den Fall, dass kein Absterben stattfinden würde, nach der Formel $2^x = \frac{71}{1}$ finden. $x = 6.15$. 6.15 mal hat sich die Atmungsgrösse verdoppelt oder alle 19.5 Stunden. Für 1 Stunde ergibt sich als relativer Zuwachs der Atmungsgrösse $y = \sqrt[120]{71} = 1.035$. Die stündliche Zunahme der Atmung um 3.5 % entspricht der durchschnittlich in Atmungsmessungen bei jüngeren Kulturen gefundenen. Übrigens wurde der Versuch noch kurze Zeit fortgesetzt. In den nächsten 2 Tagen (wobei die Kultur aber eine Nacht durch nitritfrei blieb) waren weitere 0.4 % $NaNO_2$ umgesetzt. Es ergab sich jetzt auf 2 ccm eine Atmungsgrösse von 58 cmm O_2 pro 1 Stunde. Damit ist der höchste Grad der Atmung erreicht, der im allgemeinen in durchlüfteten Kulturen erreicht werden kann. Die Flüssigkeit ist dann deutlich opak getrübt. — Der Versuch wurde jetzt abgebrochen. Wir schliessen also: Flüchtige Substanzen aus der Luft sind für die Kohlenstoffernährung des Nitratbakteriums nicht verantwortlich.

Winogradsky hat das „Bedürfnis des Nitratbakteriums nach Kohlensäure", von dem im obigen Zitat die Rede war, durch die Tatsache zu beweisen gesucht, dass in einer beimpften Nährlösung, die unter einer mit Kalilauge abgesperrten Glasglocke steht, im Gegensatz zu einer an der Luft stehenden Kontrolle kein Wachstum der Bakterien zu beobachten ist. Coleman hat[1]) auf Grund der von ihm gemachten Feststellung, dass in bereits im Wachstum befindlichen Kulturen die Absperrung durch KOH keinen derartigen hemmenden Effekt zeigt, die Allgemeingültigkeit der Annahme Winogradsky's bestritten, und postuliert, dass die Bakterien späterhin CO_2 aus der Zersetzung von Na_2CO_3 (oder aus ihrer Leibessubstanz) gewinnen könnten. In Wirklichkeit kann man aber leicht feststellen (zum Beispiel wenn man die Änderung der alkalischen Reaktion prüft), dass dies Resultat nur daher rührt, dass es recht lange dauert, bis die letzten Spuren von Kohlensäure entfernt

1) A. a. O.

sind, und da das einzelne schon ausgewachsene Bakterium auch ohne Kohlensäure atmen kann, die Zahl der in dieser Zwischenzeit zuwachsenden nebst den schon vorher gewachsenen hinreicht, um eine beträchtliche Menge Nitrit umzusetzen. Vielmehr ist Winogradsky's Behauptung durchaus richtig und lässt sich für junge und alte Kulturen in derselben Weise demonstrieren:

Füllt man in zwei Atmungsgläschen gleiche Mengen (2 ccm) Bakterienlösung, tut in das eine Kalilauge ins Einsatzrohr, in das andere nicht und bestimmt in beiden die Atmung, so ist dieselbe anfangs in beiden ganz gleich, sinkt aber — je nach Umständen —, von der dritten oder vierten Stunde angefangen, allmählich in dem kalilaugehaltigen Gefäss dauernd ab, während die Atmung im Gefäss ohne Kalilauge bei jüngeren Kulturen zunimmt, bei älteren ziemlich gleich bleibt.

Beispiel:

Zeit	2 ccm Bakterienflüssigkeit verbrauchen O_2			
	ohne KOH		mit KOH	
Stunden	im ganzen cmm	für je 2 Stunden cmm	im ganzen cmm	für je 2 Stunden cmm
4h	91	**45,5**	89	**44,5**
6h	140	**49**	128	**39**
8h	190	**50**	159	**31**

Trotzdem stellen nun weder diese Versuche noch die erwähnten von Winogradsky für sich allein einen bündigen Beweis für die Notwendigkeit der Kohlensäure zum Wachstum vor, und zwar deshalb nicht, weil gleichzeitig mit der Kohlensäureaustreibung eine Reaktionsverschiebung in der Flüssigkeit nach der alkalischen Seite stattfindet, die schliesslich so weit geht, um für sich allein — wie im Kapitel 12 genauer gezeigt wird — den Abfall der Atmung erklären zu können (in mehreren Stunden bis zu p_H [Sörensen] = 9,6). Um nun zu zeigen, dass nicht die Reaktionsverschiebung, sondern das Fehlen der Kohlensäure für den Abfall der Atmung erforderlich ist, wurde folgendermaassen verfahren: Je 2 ccm der Bakterienlösung dienten zu einem Versuch wie dem eben beschriebenen (ohne KOH [1], mit KOH [2]); 4 ccm wurden mit 0,4 ccm $\frac{n}{10}$-Salzsäure versetzt und die freigemachte Kohlensäure durch Luftdurchblasen

entfernt. Die Reaktion ist nunmehr so verschoben — nämlich von normal: $p_H = 8{,}8$ zu $p_H = 8{,}3$ etwa —, dass die Atmung unbeträchtlich herabgesetzt ist, aber ebenso wie das Wachstum normalen Verlauf zeigt. Wird nun diese angesäuerte Bakterienlösung auf zwei Gläschen verteilt, in das eine KOH innen eingefüllt (4), in das andere nicht (3), so verschiebt sich die Reaktion in dem KOH haltigen nur noch wenig (wegen des verringerten Karbonatgehalts) und nur gerade so viel, dass die optimale Reaktion von $p_H = 8{,}8$ erreicht wird (siehe zu diesem Optimum Kap. 12). Da die etwas zu saure Reaktion in (3) eine geringe Atmungsherabsetzung hervorgerufen hat, wäre nun — wenn allein die Reaktion massgebend ist — zu erwarten, dass in der kalilaugehaltigen Probe die Atmung wieder stiege, um auf die Atmung des Gläschens (1), $p_H = 8{,}8$, ohne KOH, zu gelangen. Das gerade Gegenteil ist der Fall. Die Atmung dieser Probe (4) ist anfangs wie

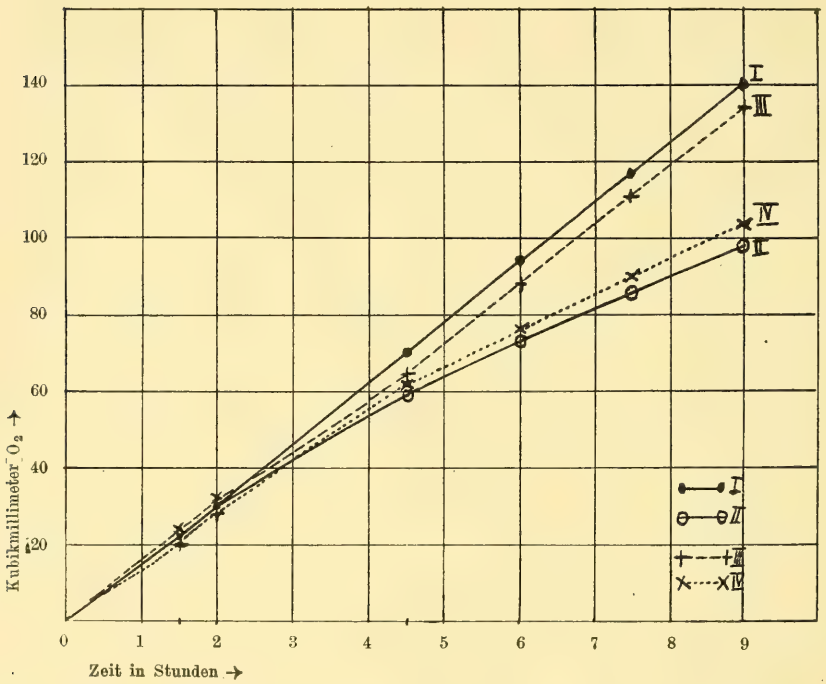


Fig. 1. Abfall der Atmung bei Absorption gelöster Kohlensäure. *I* 2 ccm Bakterienkultur, unverändert. *II* 2 ccm Bakterienkultur, unverändert, im Einsatz KOH. *III* 2 ccm Bakterienkultur, angesäuert. *IV* 2 ccm Bakterienkultur, angesäuert, im Einsatz KOH.

die im kalilaugefreien Gläschen (3), in der Zeit aber, wo sich ihre Reaktion zum Optimum verschiebt, steigt die Atmung nicht, sondern sinkt ab, und zwar genau parallel zu dem Absinken von (2), der nicht angesäuerten Probe mit KOH im Einsatz. Zwei derartige Versuche sind auf Fig. 1 und 2 dargestellt. Die Nummern entsprechen denen im Text. Die Kurven sind ausserordentlich überzeugend.

In Versuch Fig. 2 war die Reaktion der angesäuerten Probe etwa $p_H = 8{,}2$ (Phenolphthalein: farblos, Neutralrot: gelborange); dann ist die Atmung um etwa 10—15 % gehemmt. In Versuch Fig. 1

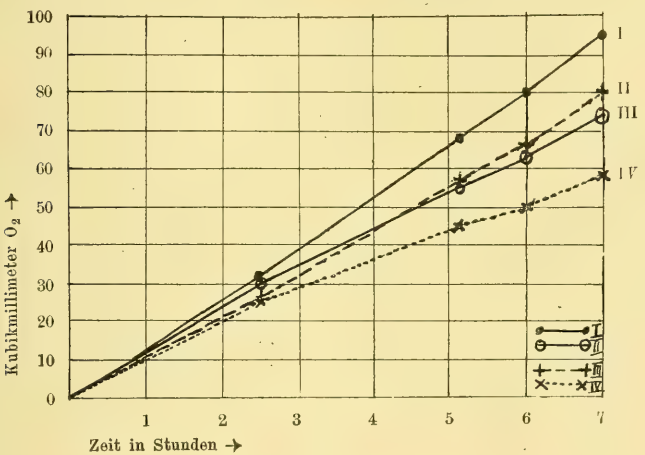


Fig. 2. *I—IV* vgl. Fig. 1.

war die Reaktion der angesäuerten Probe eine Spur alkalischer $p_H = 8{,}3—8{,}4$ (Phenolphthalein: Spur rosa), dann ist die Atmung schon optimal (vgl. Kap. 12).

Dasselbe Resultat kann man erhalten, wenn man die Bakterien durch scharfes Zentrifugieren aus der karbonathaltigen Lösung herausschleudert und den Niederschlag in destilliertem Wasser aufschwemmt. Es wird mit dem Niederschlag so stets noch eine geringe Menge karbonathaltiger Lösung mit destilliertem Wasser vermischt, um die Reaktion schwach alkalisch zu machen, aber nur so wie in den „angesäuerten" Proben der eben beschriebenen Versuche. Verteilt man den Niederschlag zu gleichen Teilen in zwei Gläschen mit destilliertem Wasser, in deren eines innen KOH ge-

füllt wird, so erhält man ein Resultat, wie es in Fig. 3 abgebildet ist (1 ohne KOH, 2 mit KOH). In den ersten $2^1/_2$ Stunden ist allerdings schon ein geringfügiger Unterschied vorhanden, der sich aber in den folgenden $2^1/_2$ Stunden sehr stark vermehrt. In diesem Fall war die Reaktion bei (1) etwa $p_H = 7{,}8$—$8{,}0$ (Neutralrot: rot-

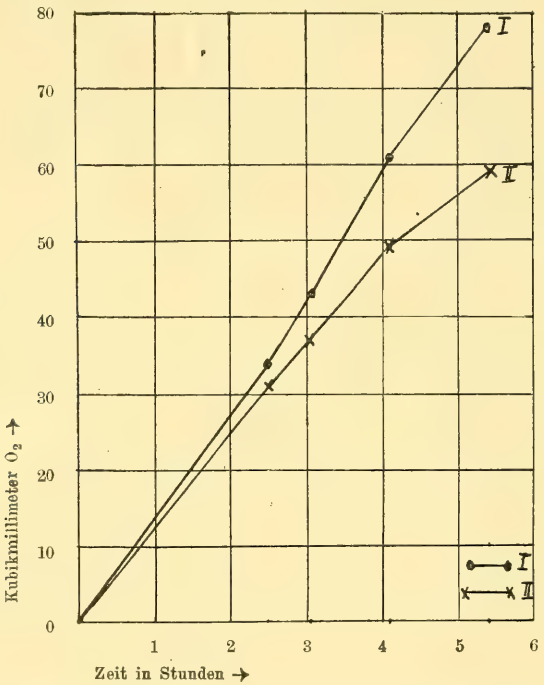


Fig. 3. Absorption der Kohlensäure bei zentrifugierten Bakterien (dest. Wasser). *I* 2 ccm Bakterien in dest. Wasser. *II* 2 ccm Bakterien in dest. Wasser; im Einsatz KOH.

orange), was einer Atmungshemmung von etwa 20 % entspricht (vgl. Kap. 12), bei (2) am Schluss p_H gegen 8,8, also optimal.

Diese Versuche zeigen mit voller Sicherheit, dass für das Wachstum der Nitratbakterien freie Kohlensäure unerlässlich ist[1]).

1) Unter den Umständen der drei zuletzt geschilderten Versuche wird infolge der kontinuierlichen Absorption der Kohlensäure aus dem Gasraum allmählich immer mehr $NaHCO_3$ zersetzt, so dass schliesslich alles Karbonat der

Man könnte versucht sein, aus den Kurven die „Absterbegeschwindigkeit" der Bakterien in dem Fall, dass eine Vermehrung durch Kohlensäuremangel verhindert wird, zu entnehmen. Man muss aber bedenken, dass die Lösungen erst allmählich kohlensäurefrei werden und dass sich die Zeit, wann die letzte Spur freier Kohlensäure von der Kalilauge absorbiert ist, nicht bestimmen lässt. Nur das kann man schliessen, dass die Atmungskurven der kali-

---

Lösung entzogen ist und die Reaktion nur noch durch Phosphat bestimmt wird. Von diesem Moment an kann sich die Reaktion bei beliebig langem Schütteln mit der CO_2 absorbierenden Kalilauge nicht mehr ändern. Es scheint also zunächst auch in diesen Versuchen „zu viel bewiesen zu sein", indem im Endzustand sowohl gelöste Kohlensäure als Karbonat aus der Lösung entfernt ist. Das ist aber infolge des Gleichgewichts $\frac{[H^{\cdot}]\cdot[HCO_3']}{[H_2CO_3]} = 3 \times 10^{-7}$ unvermeidlich, weil bei einer $H^{\cdot}$-Konzentration von $10^{-8{,}8}$, $NaHCO_3$ ohne gleichzeitige Anwesenheit von gelöster H_2CO_3 nicht existenzfähig ist. Nimmt man an, dass tatsächlich der CO_2-Druck während des Versuches niemals ganz Null wird, sondern nur einen sehr kleinen endlichen Wert bekommt, der durch das schliesslich minimale Konzentrationsgefälle der Kohlensäure zwischen Bakterienflüssigkeit und absorbierender Kalilauge bestimmt wird, so ist allerdings die gleichzeitige Karbonatkonzentration sehr viel grösser als die der Kohlensäure. Er berechnet sich aus obiger Gleichung, dass bei $p_{H^{\cdot}} = 8{,}8$ das Verhältnis $\frac{NaHCO_3}{H_2CO_3}$ etwa 300—400 ist. In der ursprünglichen Kulturflüssigkeit, die etwa $\frac{m}{100}$ Na_2CO_3 enthält, muss bei dieser $H^{\cdot}$-Konzentration ein CO_2-Druck von 0,001 Atmosphäre herrschen, wie sich aus den einschlägigen Daten leicht berechnen lässt. Wie klein aber der CO_2-Druck gegen Ende der Absorption ist, und wieviel $NaHCO_3$ infolgedessen bei $p_{H^{\cdot}} = 8{,}8$ bei diesen Versuchen noch am Schluss tatsächlich vorhanden ist, lässt sich nicht ermitteln. — Die Aufnahme der CO_2 durch die Bakterien aus der Bikarbonatlösung zur Assimilation dürfte sich ebenso vollziehen wie die Absorption durch KOH: infolge des in ihrem Innern herrschenden geringen CO_2-Druckes diffundiert H_2CO_3 hinein, und es zersetzt sich infolgedessen neues Bikarbonat. Ich habe anfangs wiederholt festzustellen versucht, ob deshalb bei Wachstum der Kultur in einem kleinen abgeschlossenen Raum (Atmungsgläschen), die Flüssigkeit durch die CO_2-Assimilation alkalischer wird. Erst die genaue Kenntnis der in Betracht kommenden Mengenverhältnisse lehrte die Aussichtslosigkeit solcher Versuche. — Zu den Gleichgewichten von Kohlensäure, Karbonat, Phosphat: siehe Hendersen, Asher-Spiro's Ergebn. Bd. 8 S. 254. 1909. Ferner Auerbach und Pick, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt Bd. 38 S. 243. 1911. — McCoy, Americ. chem. Journ. vol. 29 p. 437. 1903.

laugehaltigen Gefässe sich viel eher und stärker senken müssten, wenn gleich von Anfang an die ganze Kohlensäure verschwunden wäre.

Versuche von Kapitel 4.

Den Figuren 1—3 liegen folgende Versuche zugrunde:

Versuch Fig. 1.

Angegeben: v = Volumen des Gasraumes der Gefässe; p = negativer Druck in Millimeter Manometerflüssigkeit.

Zeit	*I*	*II*	*III*	*IV*
	2 ccm Bakt. ohne Zusatz	2 ccm Bakt. ohne Zusatz; innen KOH	2 ccm Bakt. + 0,2 $\frac{n}{10}$-HCl	2 ccm Bakt. + 0,2 $\frac{n}{10}$-HCl; innen KOH
$v \rightarrow$	12,5	13,0	12,1	13,5
	p	p	p	p
$1^1/_2{}^h$	20	20	19	20
2^h	27	26	26	27
$4^1/_2{}^h$	64	52	59	53
6^h	85	64	81	64
$7^1/_2{}^h$	105	74	103	75
9^h	126	85	125	85
Am Schluss:				
Phenolphthalein .	mittelrosa	rosarot	Spur rosa	mittelrosa
Thymolphthalein.	—	Spur blau	—	0
p_H ca.	8,8	9,4	8,3	8,8

Dass Nr. *IV* in den ersten zwei Stunden sogar einen etwas grösseren Wert gibt als *III* und nicht ebensoviel, ist ein kleiner Fehler, dadurch bedingt, dass in der angesäuerten Probe die freigemachte Kohlensäure beim Durchlüften nicht ganz vollkommen entfernt wurde; infolgedessen entsteht bei *III* durch allmähliche Austreibung der CO_2 aus der Lösung ein geringer positiver Druck, bei *IV* umgekehrt durch Absorption solcher Kohlensäure aus dem Gasraum ein geringer negativer Druck. Das ist aber hier nur eben angedeutet. Dieser Fehler lässt sich durch ausgiebiges Luftdurchblasen durch die Lösung vor Beginn des Versuches ganz vermeiden.

Versuch Fig. 2.

Zeit	*I*	*II*	*III*	*IV*
	2 ccm Bakt. ohne Zusatz	2 ccm Bakt. ohne Zusatz; innen KOH	1,8 ccm Bakt. + 0,2 $\frac{n}{10}$-HCl	1,8 ccm Bakt. + 0,2 $\frac{n}{10}$-HCl; innen KOH
$v \rightarrow$	12,5	13,0	12,3	12,9
	p	*p*	*p*	*p*
$2^1/_2$ h	29	26	22	20
5h 10′	62	48	47	36
6h	72	55	55	40
7h 05′	86	64	67	46
Am Schluss:				
Phenolphthalein .	mittelrosa	rosarot	0	mittelrosa
Thymolphthalein.	0	Spur blau	—	0
Neutralrot. . . .	—	—	gelborange	—
p_H ca.	8,8	9,4	8,2	8,8

In der Figur 2 sind die Bakterienmengen in *III* und *IV* (1,8 ccm) umgerechnet auf die von *I* und *II* (2 ccm).

Versuch Fig. 3.

Bakterien durch etwa dreiviertelstündiges Zentrifugieren in der Runne-Zentrifuge niedergeschlagen. Der Niederschlag mit etwas destilliertem Wasser verrührt. Je 0,35 ccm dieser Emulsion benutzt. Eingefüllt in 2 Gläschen je 0,35 ccm Bakterienemulsion, 1,6 ccm destilliertes Wasser, 0,3 ccm einer 0,2 %igen $NaNO_2$-Lösung (Nitritgehalt demnach = 0,3 ‰).

In Gläschen I kein KOH; Gläschen II im Einsatz KOH.

Zeit	Glas I	Glas II
$v \rightarrow$	12,1	13,4
	p	*p*
2h 30′	32	26
3h	40	31
4h 05′	57	41
5h 20′	73	50
Am Schluss:		
Phenolphthalein. .	0	mittelrot
Neutralrot	rotorange	—
p_H ca.	7,9	8,8

5. Kapitel. Kohlensäure-Assimilation des Nitratbildners; quantitative Bestimmung.

Nachdem gezeigt worden ist, dass der Nitratbildner unter Ausschluss jeder organischen Nahrung [1]) auf Kosten gelöster Kohlensäure wächst, fragen wir jetzt, wie gross sich der Kohlenstoffzuwachs im Verhältnis zum Nitritumsatz gestaltet. Wir gewinnen so, wie schon einleitend bemerkt ist, in diesem Fall eine bestimmte Antwort auf die Frage nach der Verwendung der Energie der Stoffwechselreaktion in der keine mechanische Arbeit leistenden Zelle, wenn wir nachweisen können, dass ein bestimmter und nicht unerheblicher Bruchteil derselben zur Reduktion von Kohlensäure (und eventuell von Wasser) verwandt wird. Mit zwei Methoden lassen sich hier Resultate gewinnen, die sich — in allgemeinen Zügen — gegenseitig bestätigen. Einmal wurde, wie es schon Winogradsky für den Nitritbildner getan hatte, der gebildete verbrennbare Kohlenstoff der Kulturen quantitativ mit dem Nitritumsatz verglichen. Daraus konnte unter Zugrundelegung schematischer Formeln und thermochemischer Daten ein ziemlich guter Anhaltspunkt für den auf Kohlensäureassimilation verwandten Anteil der Stoffwechselenergie gewonnen werden.

Zweitens wurde in direkter Kalorimetrie die bei Oxydation einer bestimmten Menge Nitrit von den Bakterien gebildete Wärme gemessen. Diese Wärme musste um den angegebenen Bruchteil geringer sein als die Wärmetönung der Reaktion $NO_2' + O \rightarrow NO_3'$.

Wenn nun auch die Wärmemessungen nicht so genau sind wie die Bestimmung des organischen Kohlenstoffs und des Nitritumsatzes (bzw. der Nitratbildung), so stimmen sie doch, wie im nächsten Kapitel gezeigt wird, der Grössenordnung nach gut mit den gefundenen chemischen Daten überein.

Da die Bestimmung des organischen Kohlenstoffs ein ziemliches Quantum Bakterien erfordert, müssen die Kulturen dafür möglichst stark angereichert werden. Winogradsky hat das bei seinen den Nitritbildner betreffenden Versuchen dadurch erreicht, dass er nach einem gewissen NH_3-Verbrauch die Bakterien aus der Flüssigkeit mit Asbestfilter absaugte und in neue Nährlösung übertrug und dies mehrfach wiederholte, um so den durch Nitritanhäufung bedingten

1) Dass das destillierte Wasser nicht genügend organischen Kohlenstoff für das Wachstum enthält, ist zwar im vorigen noch nicht direkt gezeigt. Es ergibt sich aus den folgenden Bestimmungen.

Wachstumsstillstand zu vermeiden. Er sammelte alle Nährlösungen, bestimmte in aliquoten Teilen derselben das gebildete Nitrit und den verbrennbaren Kohlenstoff und letzteren dazu in der am Schluss abgesaugten Kultur[1]). Dies geschah nach der Methode von Wolff-Degener-Herzfeld. In vier derartigen Versuchen mit Nitritbakterienkultur, die nur geringfügig mit Nitratbakterien verunreinigt war (zu dieser Zeit hatte er die Trennung beider Arten noch nicht erkannt), ergab sich, dass das Verhältnis zwischen gebildeter salpetriger Säure und assimilierter Kohlensäure etwa auf 10 % konstant war, bei abweichenden absoluten Zahlen, und dass in Gewichtsteilen etwa ein C bei der Oxydation von 35 N gewonnen war (Faktor N : C = 35).

Ich zog es vor, das etwas umständliche Verfahren der wiederholten Absaugung der Bakterien und der Verarbeitung so grosser Flüssigkeitsquanten zu vermeiden und lieber die Kohlenstoffbestimmungen dafür möglichst genau auszuführen. Benutzt wurde das sogenannte Messinger'sche Verfahren, das mit dem oben genannten bis auf das eingeschaltete Verbrennungsrohr nahezu identisch ist[2]); und zwar bediente ich mich desselben wesentlich nach den Angaben von Raben[3]). Unterschiedlich war nur — für die hier mitgeteilten genaueren Bestimmungen — die Messung der Kohlensäure. In mehreren Versuchen und Kontrollbestimmungen ergab sich bei der Wägung der Natronkalkröhrchen öfters ein Fehler von 2—3 mg. Wenn er sich mit verschiedenen Vorsichtsmassnahmen auch wohl noch hätte verkleinern lassen (was bei den 3—4 Stunden dauernden Verbrennungen nicht sicher war), erschien es doch zweckmässiger, sich der Kohlensäurebestimmung von Warburg zu bedienen[4]), die sehr genaue Resultate gibt. Nur benutzte ich, entsprechend den erwarteten CO_2-Mengen $\frac{n}{20}$ Barytlauge

1) Annales Pasteur t. 4 p. 257, 760. 1890.

2) Messinger, Berliner Ber. Bd. 21 S. 2910, Bd. 23 S. 2757.

3) Wissenschaftl. Meeresuntersuchungen, Abt. Kiel, Neue Folge Bd. 11 S. 111. 1909. Herrn Dr. Raben bin ich für eine Reihe mündlicher Ratschläge sowie die Überlassung einiger Verbrennungsrohre zu grossem Dank verpflichtet.

4) Das hier benutzte Verfahren ist beschrieben von O. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 81 S. 202. 1913, und bei Siebeck in Abderhalden's Handb. Bd. 8 a. a. O. Die spätere Modifikation von Warburg-Dorner, Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. 88 S. 425. 1912, konnte infolge der Benutzung konzentrierterer Massflüssigkeiten ausser Betracht bleiben.

und Salzsäure, statt $\frac{n}{100}$. Mit dieser Methode liessen sich die Verbrennungen bei 3—4 stündiger Dauer auf etwa 0,5 mg CO_2 oder 0,15 mg C genau ausführen. Gleichzeitig mit der Kohlenstoffbestimmung wurde in einem aliquoten Teil der Kulturflüssigkeit der Nitratgehalt bestimmt, zur Ermittlung des oxydierten Stickstoffs. Dies geschah mittels der Reduktionsmethode in saurer Lösung nach Ulsch, die unter den hier vorliegenden Umständen sehr genaue Resultate gab [1]).

Es wurde nun so verfahren, dass in eine Reihe von Erlenmeyer-Kolben, die mit Kaliumbichromat-Schwefelsäure gereinigt waren, je 100 ccm mineralische Nährlösung gefüllt wurde, während ein Teil von ihr für Ermittlung ihres Kohlenstoffgehalts zurückblieb. Jeder Kolben wurde mit 2 ccm einer Kulturlösung beimpft, die in einer Glasschale gezüchtet war, die also auch nur eine ihrem Nitratgehalt entsprechende Kohlenstoffmenge besass, so dass diese nicht extra ermittelt zu werden brauchte. Diese Kolben wurden mit Glaswollpfropfen verschlossen in den Thermostaten gestellt und stets nach Verbrauch des Nitrits 5 ccm 5 % ige $NaNO_3$-Lösung hinzugegeben, also jedesmal ein Gehalt von 0,25 % Nitrit hergestellt. Zur Beschleunigung des Wachstums wurde durch die stärkst atmenden mit der beschriebenen Gebläseeinrichtung Luft durchgesaugt. Die Züchtung wurde abgebrochen, wenn eine merkliche Verlangsamung des Wachstums eintrat, und dann Nitrat und Kohlenstoff bestimmt. Dies geschah so, dass zunächst die Flüssigkeitsmenge gemessen wurde (die trotz des Einpipettierens von neuer Lösung wegen der durch das Luftdurchleiten gesteigerten Verdunstung stets geringer war als am Anfang) — zur Berechnung der am Schluss wirklich vorhandenen Nitratkonzentration —, dann in einem Messkolben auf 100 ccm aufgefüllt, und 10 oder 20 ccm zur Nitratbestimmung, der Rest zur Kohlenstoffbestimmung verwandt wurde. Im folgenden sind in der Tabelle II vier derartige genau durchgeführte Versuche angeführt. Zuvor war in drei Versuchen der Kohlenstoffgehalt der benutzten Nährlösung in der Menge des Versuchs, 80—100 ccm, bestimmt und ergab sich zu 1,5; 1,6; 2,1 mg CO_2, im Mittel: 1,7 mg CO_2 = 0,45 mg C; — übrigens ebensoviel, wie in destilliertem Wasser ohne Salze gefunden wurde, so dass diese als praktisch C-frei anzusehen sind.

1) S. Miller-Kiliani, Lehrb. d. analyt. Chemie, 6. Aufl., 1909 S. 332. Ulsch, Zeitschr. f. analyt. Chemie Bd. 30 S. 175.

Tabelle II.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	C-Bestimmung					Nitratbestimmung			
Kultur Nr.	Dauer des Wachstums in Tagen	Milligramm CO_2 gefunden	In Kubikzentimeter Kultur	Milligramm CO_2 der Nährlösung	Milligramm C in 100 ccm Kultur	Auf 10 ccm Kultur Kubikzentimeter $\frac{n}{10}$-HCl gefunden	Milligramm N in 100 ccm oxydiert	Nitratgehalt am Schluss (in Kubikzentimeter Kultur)	mg N / mg C
1	38	12,0	80	1,7	**3,52**	33,8 34,0	**475**	3,35 % (86)	**135**
2	41	12,1	80	1,7	**3,55**	33,1 33,6	**466**	2,98 % (95)	**131**
3	47	9,4	80	1,7	**2,63**	27,5 27,45	**385**	3,04 % (77)	**146**
4	39	11,6	90	1,9	**2,95**	27,0	**378**	2,4 % (96)	**128**
								Im Mittel:	**135**

In Spalte 9 ist der Nitratgehalt für die am Ende der Züchtung vorhandene Flüssigkeitsmenge berechnet, die in Klammern angegeben ist, während in den übrigen Spalten die Rechnung auf die auf 100 ccm aufgefüllte Kulturflüssigkeit bezogen ist. Man sieht, dass auch für das Nitratbakterium die Winogradsky'sche Feststellung gilt, dass der Quotient $\frac{N}{C}$ — absolut sehr stark verschieden von dem des Nitritbildners — unter nicht völlig übereinstimmenden Bedingungen der Züchtung auf ungefähr 10 % konstant ist. — Indes war es mir aus späterhin mitgeteilten Versuchen schon recht unwahrscheinlich geworden, dass diese Konstanz: die Ausnutzung der Nitritoxydation für die Kohlenstoffzunahme, also für das Wachstum auch unter bestimmten abweichenden Umständen bestehen bleiben sollte. Es wird sich da besonders zeigen, dass der Einfluss des Nitrats auf Atmung und „Atmungszunahme in der Zeit", das heisst Vermehrung der lebenden Bakterien, durchaus verschieden ist[1]). Nun ist die „Vermehrung" nicht ohne weiteres dem Wachstum gleichzusetzen, sondern stellt die Differenz zwischen Wachstums- und Absterbegeschwindigkeit der Bakterien dar[2]). Und diese letztere Grösse, die sonst bei schnell wachsenden Bakterien in der Regel für kürzere Zeit vernachlässigt werden darf, muss bei den enorm

1) Das Wort „Vermehrung" wird hier gebraucht wie „Bevölkerungsvermehrung".

2) Siehe Kapitel 9.

langsam wachsenden Nitratbakterien mit in Rechnung gestellt werden. Der Umstand (von dem später noch die Rede sein wird), dass beispielsweise in Gegenwart von 3% $NaNO_3$ — gegenüber 0,5% $NaNO_3$ — die Atmung gar nicht herabgesetzt wird, wohl aber die „Vermehrung", könnte allein auf Erhöhung der Absterbegeschwindigkeit, ohne Änderung der Bildungsgeschwindigkeit der Zellen bezogen werden. Wahrscheinlicher war es jedoch, dass auch diese dabei mitbeteiligt war. Das liess sich nun auch auf einfache Weise experimentell entscheiden. Während der Zucht der Bakterien nimmt ja die Nitratkonzentration dauernd zu, wobei ein dauerndes Sinken der „Vermehrung" zu konstatieren ist[1]). Falls dieses zum Teil auch auf Herabsetzung der Wachstumsgeschwindigkeit beruht, so muss offenbar ein günstigeres Verhältnis zwischen Kohlenstoffgehalt und Nitritumsatz gefunden werden, wenn man die Kulturen zu einem früheren Zeitpunkt der Verbrennung unterwirft, ehe der Nitratgehalt sehr gestiegen ist. In diesem Fall müsste sich für $\frac{N}{C}$ eine kleinere Zahl ergeben. In dem andern — weniger wahrscheinlichen Fall —, dass die Bildungsgeschwindigkeit gleich bleiben und nur die Absterbegeschwindigkeit erhöht sein würde — müsste dagegen der Quotient ungeändert bleiben. Das Experiment bestätigte die erste Annahme. Zu diesem Zweck wurde — in zwei Versuchen — ein erheblich grösseres Kulturgefäss, Glasschalen von 21 cm Durchmesser, mit Glasdeckel verschlossen, benutzt, um entsprechend dem kleineren Kohlenstoffgehalt eine grössere Menge Kulturflüssigkeit zur Verfügung zu haben. In einem Fall wurde 250 ccm Nährlösung, im andern 200 ccm mit je 10 ccm einer ebenfalls in Glasschale gezüchteten Kultur beimpft. Da bei 1% Nitratkonzentration schon ein deutlicher Einfluss auf die „Vermehrung" zu erkennen ist, so wurden beide Versuche abgebrochen, als ungefähr diese Nitratkonzentration erreicht sein musste. — Am Schluss wurden beide Flüssigkeitsmengen, die durch Verdunstung etwas eingeengt waren, auf 250 ccm aufgefüllt, 2 × 10 ccm zur Nitratbestimmung, der Rest zur Kohlenstoffbestimmung benutzt. Die zurückbehaltenen Nährlösungen ergaben für diese beiden, nicht gleichzeitig gemachten Versuche: für die 250 ccm-Kultur auf die gleiche Menge Flüssigkeit 3,6 mg CO_2, für die 200 ccm-Kultur auf die gleiche Menge 4,0 mg CO_2.

1) Die „Vermehrung" wird aus dem Verhältnis der Atmungsgrössen der Kultur zu zwei verschiedenen Zeiten bestimmt; vgl. Kapitel 9.

Die Spalten der folgenden Tabelle III entsprechen genau denen der vorigen.

Tabelle III.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	C-Bestimmung					Nitratbestimmung			
Kultur Nr.	Dauer des Wachstums in Tagen	Milligramm CO_2 gefunden	In Kubikzentimeter Kultur	Milligramm CO_2 der Nährlösung	Milligramm C in 250 ccm Kultur	Auf 10 ccm Kultur Kubikzentimeter $\frac{n}{10}$-HCl gefunden	Milligramm N in 250 ccm oxydiert	Nitratgehalt am Schluss (in Kubikzentimeter Kultur)	$\frac{\text{mg N}}{\text{mg C}}$
5	21	20,4	230	3,6	**4,96**	13,7 13,8	**480**	1,24 % (235)	**97**
6	17	15,5	230	4,0	**3,50**	10,45 10,65	**370**	1,1 % (205)	**106**
								Im Mittel:	**101**

Aus diesen Versuchen lässt sich der Schluss ziehen, dass für Absinken der „Vermehrung“ mit wachsendem Nitratgehalt nicht nur die Zunahme der Absterbegeschwindigkeit, sondern auch die relative Verlangsamung des Wachstums verantwortlich ist, und dass somit die Ausnutzung der Energie der Nitritoxydation für das Kohlenstoffwachstum mit wachsendem Nitratgehalt schlechter wird. Wenn das Verhältnis $\frac{N}{C}$ für 0—1,2 % Nitrat: 101, für 0—3 % Nitrat aber 135 ist, so berechnet sich, dass für 1,2—3 % Nitrat die Durchschnittszahl etwa 175 sein müsste. Denn für $\frac{1{,}8}{x} + \frac{1{,}2}{101} = \frac{3}{135}$ ergibt sich $x = 175$.

Dieser Unterschied in der Ausnutzung der Nitritoxydation, der schon so annähernd wie 1 : 2 ist, würde wohl noch erheblich grösser sein, wenn statt des Durchschnitts der Nitratkonzentrationen das Verhalten bei den extremen Konzentrationsdifferenzen untersucht werden könnte. Wahrscheinlich ist in den Versuchen der Tabelle III das Optimum noch nicht ganz erreicht.

Anderseits ist aber auch die noch zu erörternde Tatsache, dass nach der Bildung von etwa 1—1,5 % Nitrat keine „Vermehrung“ in den Kulturen mehr stattfindet, nicht so zu deuten, als ob das Wachstum aufhörte. Vielmehr ist dann die Wachstumsgeschwindigkeit nur so gesunken, dass sie gerade die Absterbegeschwindigkeit erreicht und dadurch ein längere Zeit hindurch stationärer Zustand herbeigeführt wird.

Versuche von Kapitel 5.

Die Messinger'sche Kohlenstoff-Bestimmung wurde zunächst genau nach den Vorschriften Rabens ausgeführt[1]). Der Zersetzungskolben von etwa 1 Liter besteht aus Jenaer Glas mit eingeschliffenem Scheidetrichter, der unterhalb des Hahns ein Ansatzrohr zum Luftdurchleiten trägt. An den Hals des Kolbens ist ein schräg aufsteigendes, etwa 30 cm langes Rohr angeschmolzen, das mit Glaswolle gefüllt ist, und an seinem Ende senkrecht nach unten gebogen ist. Es dient zur Kondensierung der Schwefelsäurenebel. Vor dem Zersetzungskolben befand sich eine Flasche mit KOH und zwei grosse Natronkalkrohre, um die durchgesaugte Luft, die der freien Atmosphäre entnommen wurde, CO_2-frei zu machen. An das mit Glaswolle gefüllte Rohr des Zersetzungskolbens schliesst sich zunächst eine Waschflasche mit 20 %iger JK-Lösung in verdünnter Schwefelsäure — um das Chlor zurückzuhalten und an Stelle dessen Jod frei zu machen —, dann eine Flasche mit konz. H_2SO_4 zur Trocknung und Zurückhaltung etwaiger Salpetersäuredämpfe, ein U-rohr mit metallischem Antimon, um Jod zu binden, ein U-Rohr mit glasiger Phosphorsäure in Stücken (für die Barytmethode überflüssig), dann das Verbrennungsrohr, 40—50 cm lang, mit Kupferoxyd und Bleichromat gefüllt. Wieder ein U-rohr mit glasiger Phosphorsäure (für Barytmethode überflüssig), dann der Apparat für Kohlensäurebestimmung. Dazu dienten für die Ausprobierung der Methode und die Mehrzahl der folgenden Kontrollanalysen zwei gewogene Natronkalkröhrchen. Späterhin aber für die genaueren Versuche die Warburg'sche Anordnung. Die Walter'sche Absorptionsflasche bestand aus Jenaer Glas. Da mit $\frac{n}{20}$-Barytlauge gearbeitet wurde, wo die Absorption leichter erfolgt als in $\frac{n}{100}$, wurde statt auf 60—70° nur auf 50° erhitzt (wahrscheinlich war auch das überflüssig). Unter diesen Umständen betrug die Titerabnahme der Barytlauge durch Lösung von Säure aus dem Jenaer Glas in 3 Stunden nur etwa 0,1 $\frac{n}{20}$-$Ba(OH)_2$ Hieran schloss sich ein Natronkalkrohr und ein kleines U-rohr mit KOH zur rückwärtigen Sicherung gegen CO_2 und dann eine grosse zur Aspiration dienende Flasche. Nachdem durch vorheriges Ablaufenlassen von 2—3 Litern das System mit CO_2-freier Luft gefüllt war, wurden während der dreistündigen Verbrennung 5 bis 6 Liter, während der Baryttitration noch weitere 2 Liter ablaufen gelassen. Bei der Absorption in Natronkalkröhrchen durfte der Luftstrom nicht so schnell sein, so dass dieser Umstand die Versuche noch verlängerte; auch das ist bei der Barytmethode ein Vorteil. Einige Versuche mit schwerer verbrennlichen Substanzen, zum Beispiel Harnstoff, hatten gelehrt, dass es günstig ist, auf 50 ccm konz. H_2SO_4 und 6 g Kaliumbichromat (beides zur „Analyse", Kahlbaum) nur etwa 70 bis 80 ccm Wasser zu benutzen, da dann die Verbrennung schneller ver-

1) Siehe auch Henze in Abderhalden's Handb. Bd. III, 2 S. 1093 f. Doch ist da der Scheidetrichter nicht eingeschliffen.

läuft, als wenn man gut 100 oder nach Henze 200 ccm benutzt. Dies entsprach auch den Flüssigkeitsmengen der Kulturen 1—4. Dagegen wurden bei den Kulturen 5 und 6 und deren Nährlösungen die Flüssigkeiten auf 70 ccm eingeengt.

Zur allgemeinen Ausprobierung der Methode wurden die in Tab. 4 angegebenen Kontrollverbrennungen ausgeführt. Die CO_2-Messung geschah hier durch Absorption in Natronkalkröhrchen. Man sieht, dass ausser in dem Versuche mit Harnstoff eine recht befriedigende Übereinstimmung zwischen Versuch und Berechnung vorliegt. Doch war dieselbe für die zu erwartenden kleinen Ausschläge nicht ganz ausreichend.

Tabelle IV.

Substanz	Menge mg	Dauer der Verbrennung	Gefunden CO_2 mg	Berechnet CO_2 mg
Traubenzucker (+ 1 aq.) .	88,5	3 h 40′	119	118
Traubenzucker (+ 1 aq.) .	48,5	3 h 10′	67	65
Traubenzucker (+ 1 aq.) .	40,0	4 h	55,5	53,5
Asparagin	43,6	3 h 50′	56,5	58
Traubensäure (+ 1 aq.) .	26,5	4 h 30′	30,5	28
Harnstoff	40,0	3 h 50′	34	29,5

Nachdem ich zur Barytmethode übergegangen war, die in einigen Doppelbestimmungen mit Bakterienkulturen und Nährlösungen sehr befriedigende Resultate gab, wurden nur noch wenige Kontrollanalysen ausgeführt. Ich führe die folgenden an.

Tabelle V.

Substanz	Menge mg	Dauer der Verbrennung	Gefunden CO_2 mg	Berechnet CO_2 mg
Traubensäure (+ 1 aq.). .	14,6	3 h	14,8 [1])	15,3
Harnstoff	21,2	5 h	16,6 [1])	15,6
Wasserfrei) Na_2CO_3 (CO_2-Bestimmung)	48,5	3 h	19,8	20,1

Es war weiterhin festzustellen, ob es erforderlich war, wegen des Karbonatgehalts der Kulturflüssigkeit Differenzbestimmungen der durch Säure austreibbaren und durch Verbrennung + Säure gefundenen CO_2 vorzunehmen, oder ob sich die Kohlensäure durch längeres Kochen mit verdünnter Schwefelsäure unter Durchleiten eines Luftstromes restlos und ohne Verluste an organischem Kohlenstoff hervorzurufen, vor dem Versuche beseitigen liess. Dies letztere war in befriedigender Weise der Fall.

1) Hier ist bereits der für die gleiche Menge destillierten Wassers gefundene Wert von 1,5 mg CO_2 in Abzug gebracht. Der Wert für Harnstoff wäre noch genauer, wenn die Zeit nicht übermässig lang gewesen wäre.

Beispiel: 150 ccm einer Bakterienkultur werden in 3 Teile zu 50 ccm geteilt.

Im **1.** Teil wird die Kohlensäure durch Kochen mit 10%iger H_3PO_4 ausgetrieben und in $\frac{n}{20}$-Baryt titriert: CO_2 aus Karbonat: **29,0** mg CO_2.

Im **2.** Teil wird die gesamte Kohlensäure, diejenige des Karbonats und die aus organischem C zu erhaltende bestimmt, durch direktes Einfliessenlassen der karbonathaltigen Lösung in den Verbrennungskolben und anschliessende Verbrennung: CO_2 aus C und Karbonat: **34,9.**

Der **3.** Teil wird $^3/_4$ Stunden am Rückflusskühler mit 5 ccm 20%iger H_2SO_4 unter Durchleiten eines CO_2-freien Luftstromes gekocht dann in den Verbrennungskolben gefüllt und verbrannt:

CO_2 aus C: **6,05** mg. Dagegen:

aus Differenz 2 — 1 CO_2 aus C: **5,9** mg.

Es wurde daher immer wie bei 3. verfahren. —

Der in Tabelle II und III unter „C-Gehalt der Nährlösung" angegebene Wert entspricht nicht nur diesem, sondern enthält zugleich die kleinen Grössen der Titerabnahme, des Kohlensäuregehaltes der benutzten reinen Schwefelsäure, etwaiges Eindringen minimaler CO_2-Mengen während des Versuches und dergleichen. Er ist also etwas zu hoch. Da aber dieselben Grössen sich bei den C-Bestimmungen der Kulturen wiederfinden, so ist es notwendig, diese Werte (im Mittel 1,7 mg CO_2) in Abzug zu bringen.

Die in Spalte 3 der Tabelle II und III angeführten CO_2-Mengen sind aus den folgenden Werten berechnet:

Tabelle VI.

Nr.	Flüssigkeitsmenge des Versuchs	Flüssigkeitsmenge nach Wegkochen der Kohlensäure	Dauer der Verbrennung	Baryttiter: 30 ccm $Ba(OH)_2$[1]) $= \frac{n}{20}$-HCl	Gefunden in $\frac{n}{20}$ HCl	CO_2 mg
1	80	65	3 h 20′	31,4	10,9	12,0
2	80	75	3 h 40′	31,4	11,0	12,1
3	80	85	3 h 15′	31,4	8,5	9,4
4	90	80	3 h 50′	31,4	10,6	11,6
5	130	65	3 h	31,5	18,5	20,4
6	230	65	3 h 10′	31,4	14,3	15,7

Nitratbestimmung: Es wurde genau nach den Angaben von Miller-Kiliani verfahren. Die benutzten Kulturlösungen waren stets nitritfrei, sonst muss die „alkalische Reduktionsmethode" benutzt werden, die Nitrit und Nitrat zusammengibt, und dann der durch Titration ermittelte Nitritgehalt abgezogen werden.

Beleg für die Methode:

0,199 g $NaNO_3$ in 20 ccm Wasser mit 6 g Ferrum reductum und 10 ccm 45%ige H_2SO_4 $^1/_4$ Stunde am Rückflusskühler zum

1) Es wurden stets 30 ccm $Ba(OH)_2$ vorgelegt.

schwachen Sieden erhitzt. Dann mit 200 ccm Wasser + 50 ccm 10 %ige NaOH versetzt, 50 ccm $\frac{n}{10}$-HCl vorgelegt; NH_3 abdestilliert. Gefunden sind 23,0 $\frac{n}{10}$-HCl entsprechend 32,2 mg N oder **0,196** g $NaNO_3$. Auf dieselbe Weise wurde die Nitratbestimmung in den Kulturen vorgenommen.

6. Kapitel. Wärmebildung und Nitritoxydation.

Es ist vielleicht bei den im vorigen Kapitel gegebenen Zahlen aufgefallen, dass die assimilatorische Leistung der Nitratbakterien im Vergleich zum oxydierten Stickstoff, gemessen an dem Verhältnis $\frac{N}{C}$, so sehr viel ungünstiger erscheint als bei den Nitritbakterien; da sich bei ersteren hierfür im Mittel 135 (unter günstigen Bedingungen 101), bei letzteren nach Winogradsky 35 ergibt. Diese Differenz verschwindet aber völlig, wenn wir statt der molaren Mengen die Oxydationsenergien in beiden Prozessen vergleichen. Die Oxydation des NH_3 zu HNO_2 (in wässriger Lösung) verläuft nach der Gleichung

$$NH_3 + 3\,O = HNO_2 + H_2O + 79{,}0 \text{ Kal.} \quad . \quad . \quad (1)$$
$$20{,}3 \qquad\quad 30{,}8 \quad 68{,}5$$

(Dazu kommt die Neutralisationswärme der HNO_2, die aber nicht zu berücksichtigen ist, weil die Neutralisation der Säure ausserhalb der Zellen erfolgt.)

Die Oxydation des KNO_2 zu KNO_3 (in Lösung)

$$KNO_2 + O = KNO_3 + 21{,}6 \text{ Kal.}^1) \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (2)$$
$$88{,}9 \qquad\quad 110{,}5$$

Auf die gleiche Menge oxydierten Stickstoffs wird also bei der Nitritoxydation nur wenig mehr als ein Viertel der Wärme gebildet wie bei der NH_3-Oxydation. Und genau dementsprechend verhält sich der Assimilisationswert, das heisst die Ausnutzung der Energien beider Prozesse für die Chemosynthese des

1) Zahlen nach Landolt-Börnstein, 4. Aufl. Für Gleichung (2) sind die Berthelot'schen Zahlen benutzt. Führt man die Rechnung für $NH_4NO_2 + O = NH_4NO_3$ durch, so erhält man nach Berthelot 22,1, nach Thomsen 21,65 Kal. Ostwald (Allgem. Chemie, 4. Aufl., S. 309) berechnet allgemein für die Bildungswärme NO_2': 27,0 Kal., für NO_3': 48,9 Kal., also 21,9 Kal. für die Oxydation. Die Werte sind also auf etwa 2 % unsicher, was für die folgenden Messungen von Wichtigkeit ist.

Kohlenstoffs ist fast identisch[1]). Nehmen wir für die Rechnung an, dass sich aus Kohlensäure und Wasser bei der Assimilation Traubenzucker bildet, so würden pro 1 Mol. CO_2 113 Kal. erfordert. Da pro 1 Mol. KNO_2 $\frac{14}{135 \times 12}$ Mol. C $\left(\text{bzw. } \frac{14}{101 \times 12}\right)$ assimiliert werden, was einer Wärmetönung von $113 \times \frac{14}{135 \times 12}$ $\left(\text{bzw. } 113 \times \frac{14}{101 \times 12}\right) = 1$ (bzw. 1,3) Kal. entspricht, so muss also statt der Wärmetönung der Nitritoxydation von 21,6 Kal.: 20,6 (bzw. 20,3) erwartet werden, ein um 4,6% (bzw. 6%) kleinerer Wert. Man sieht leicht, dass dies nur einen ungefähren Anhaltspunkt für das Ergebnis der Kalorimetrie geben kann, denn einmal ist die Oxydationswärme auf 2% unsicher, dann ist ja der Wachstumszustand der Kulturen in extremen Fällen jedenfalls noch viel verschiedener als 4,6—6% entspricht, schliesslich ist die Annahme der Kohlehydratbildung willkürlich, und zum Beispiel für die Bildung von Fett würde die negative Wärmetönung der CO_2-Reduktion grösser sein usw. Es ist übrigens bemerkenswert, dass die chemosynthetische Kohlensäureassimilation doch noch eine günstigere Energieausnützung bedeutet als die photosynthetische, für die sie nur etwa 3% betragen soll.

Die kalorimetrischen Messungen sind im allgemeinen mit jüngeren Kulturen angestellt, so dass das Wachstum als relativ stark anzunehmen ist, anderseits aber wurden sie unter Durchleitung von Sauerstoff ausgeführt, was (auf Grund später beschriebener Versuche) möglicherweise eine Verschlechterung desselben bewirkt. Aber das kann deshalb ausser Betracht bleiben, weil die Wärmemessungen doch keineswegs so genau sind, um mehr wie eine allgemeine Bestätigung der CO_2-Reduktion in ungefähr dem erwarteten Umfange

1) Winogradsky hat durch Absaugen der Kulturen aus nitritreichen Lösungen dafür gesorgt, dass die Nitritkonzentration nicht zu hoch wurde. Dies lässt seine Versuche eher mit den Versuchen, die den Faktor 100 geben, als denen, die 135 ergeben, vergleichen. Für einen Wert zwischen diesen beiden ist die obige Behauptung genau. — Genauer müssten die „freien Energien" verglichen werden. Da sie aber nicht genau bekannt sind, sind nur die Gesamtenergien berücksichtigt. Der Unterschied dürfte nicht sehr gross sein. Übrigens ist auch hier — ganz ähnlich wie bei der Oxydation der organischen Nährstoffe in höheren Zellen — die pro Einheit verbrauchten Sauerstoffs auftretende Wärme in beiden Fällen fast gleich (1,25 Kal. pro 1 g O). Dass indessen die Gleichheit des Sauerstoffkonsums und nicht die der Oxydationsenergie entscheidend sein sollte, kann wohl als ausgeschlossen gelten.

geben zu können. Sie sind nicht ausreichend, um etwa zwischen den oben diskutierten Möglichkeiten eine Entscheidung zu treffen [1]).

Die Versuche sind so ausgeführt, dass gleichzeitig die gebildete Wärme und der Nitritverbrauch gemessen wurden, indem genau zu Beginn des Versuchs der Nitritgehalt der benutzten Kultur titriert und sofort nach Schluss des Wärmeversuchs aus dem Kalorimetergefäss wiederum die gleiche Flüssigkeitsmenge auf ihren Nitritgehalt titriert wurde. Gleichzeitig wurde auch in einem aliquoten Teil der Sauerstoffverbrauch nach Warburg-Siebeck gemessen. Die Wärmemessungen geschahen nach der mehrfach beschriebenen Methode [2]) in einem, in den genau regulierten Thermostaten versenkten Dewar-Gefäss, dessen Abkühlungswerte genau bekannt waren. Die Temperaturablesung wird am besten mit einem in 0,01 ° C. geteilten geprüften Beckmann-Thermometer vermittels Ablesemikroskop (mit Okularmikrometer) vorgenommen, was genauere Resultate ergibt als die Benutzung von in 0,002 ° C. geteilten Thermometern, die ich früher öfters gebraucht habe. Während der Messung wurde langsam Sauerstoff durch das Gefäss geleitet, der auf Thermostatentemperatur vorgewärmt und wasserdampfgesätttigt unter Wasser in das Kalorimetergefäss geleitet wird. Die Korrekturberechnungen dafür und Einzelheiten sind bei den Versuchen angegeben. Da nur ganz genaue Versuche von Wert sind, so sind in der folgenden Tabelle nur diejenigen berücksichtigt, bei denen im einzelnen keine Ungenauigkeiten vorkamen, insbesondere die Sauerstoffversorgung der Flüssigkeit ausreichend war (was an den gleichzeitigen Atmungsmessungen erkannt werden konnte) und die durchschnittliche Innentemperatur des Kalorimeters nahe an die Thermostatentemperatur heranreichte, um den Abkühlungsfaktor so klein als möglich zu machen.

Man sieht, dass sich eine recht gute durchschnittliche Übereinstimmung zwischen Rechnung und Versuch zeigt. Berücksichtigt man aber, dass schon die Wärmetönung der Nitritoxydation auf 2 % unsicher ist, dass ferner die Unterschiede der Versuche auf die

---

1) In einer früheren Berechnung von mir auf Grund der jetzt als unrichtig erkannten Zahlen von Coleman (Zur Energetik der Zellvorgänge S. 30 Anm. 14), ist auch der Fehler gemacht, die Oxydationswärme $HNO_2 \rightarrow HNO_3$ statt $KNO_2 \rightarrow KNO_3$ zu benutzen. Erstere ist erheblich kleiner.

2) Siehe Biochem. Zeitschr. Bd. 35 S. 246. 1911. — Pflüger's Arch. Bd. 146 S. 159. 1912. — Insbesondere S. 161 f. Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wissensch. 1912, math.-naturw. Klasse Abt. B S. 1.

Tabelle VII.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	Wärmeversuch				Nitritbestimmung					Differenz Wärmebildung geg. Nitritoxydation (in cal.) %
Nr.	Zeit	Menge ccm	Korr. Temperaturanstieg ° C.	cal.	Zeit	Menge ccm	Darauf $\frac{n}{100}$ Nath. verbr. ccm	N mg	Daraus berechnet cal.[1]) für Zeit und Menge des Wärmeversuchs	
1	8h 10′	242	0,119	**31,6**	9h 6′	10,0	13,8	0,965	**32,4**	— 2,5
2	5h 30′	242	0,113	**30,0**	5h 30′	10,0	12,2	0,855	**31,8**	— 6
3	6h	239	0,111	**29,1**	6h	10,0 5,0	11,6 5,8	0,810	**29,8**	— 2,5
4	6h 30′	244	0,088	**23,5**	6h 30′	10,0 5,0	9,7 4,85	0,680	**25,5**	— 9

Im Mittel: — 5 %

Fehlergenauigkeit der Methode zurückzuführen sind, so kann man aus ihnen nichts weiter als eine allgemeine Bestätigung der aus den chemischen Daten gezogenen Schlüsse erblicken. Doch beweisen sie das mit Sicherheit, dass neben der Nitritoxydation und der Kohlensäureassimilation keine energetisch in Betracht kommende Reaktion an dem Stoffwechsel beteiligt ist.

Man kann nun noch eine Beziehung zwischen der Wärmebildung und dem Sauerstoffverbrauch herstellen, da ja für beide Grössen das Verhältnis zur Nitritoxydation sowohl berechnet wie gemessen wurde. Theoretisch ergibt sich, dass für 16 g O_2: 21,6 Cal., also für 1 mg 1,35 cal. gebildet werden müssen, der „kalorische Quotient" des Sauerstoffs für **1 mg**, der bei Verbrennung organischer Verbindungen 3—3,5 ist und in verschiedenen Zellen von mir in dieser Grösse festgestellt wurde, ist hier also ausserordentlich viel kleiner. Bestimmt man nun gleichzeitig in aliquoten Teilen der Bakterienlösung: 1. Wärmebildung und Nitritverbrauch, 2. Sauerstoffzehrung und Nitritverbrauch bei derselben Temperatur, und stimmt, umgerechnet auf gleiche Menge der Nitritverbrauch in beiden Fällen genau überein, was bei gleicher Temperatur, völliger Luftversorgung und sonst identischer Behandlung der Fall sein muss, so

1) Unter der Voraussetzung, dass pro 1 Mol. KNO_2 21,6 Cal. entstehen, muss pro 1 mg N 1,54 cal. gebildet werden. Es ist daher der aus der Titration berechnete oxydierte N in Milligramm mit 1,54 multipliziert und die so erhaltene Kalorienzahl umgerechnet auf die Menge (bei Nr. 1 auch auf die Zeit) des Wärmeversuchs.

kann man feststellen, ob obige Beziehung vorliegt. Da nun der Sauerstoffverbrauch theoretisch etwa 2 %, die Wärmebildung etwa 6 % kleiner als die auf Nitrit berechnete Grösse ist, so muss die wirkliche Kurve der Wärmebildung hinter der theoretisch aus dem Sauerstoff berechneten in genauen Versuchen um wenige Prozente zurückbleiben. Ein derartiger, ziemlich gut stimmender Versuch ist in Fig. 4 abgebildet (Wärmeversuch 4. O_2-Versuch 10). Die Linie *I* entspricht dem Sauerstoffverbrauch in Kubikmillimetern, wie er in 4,4 ccm Kultur

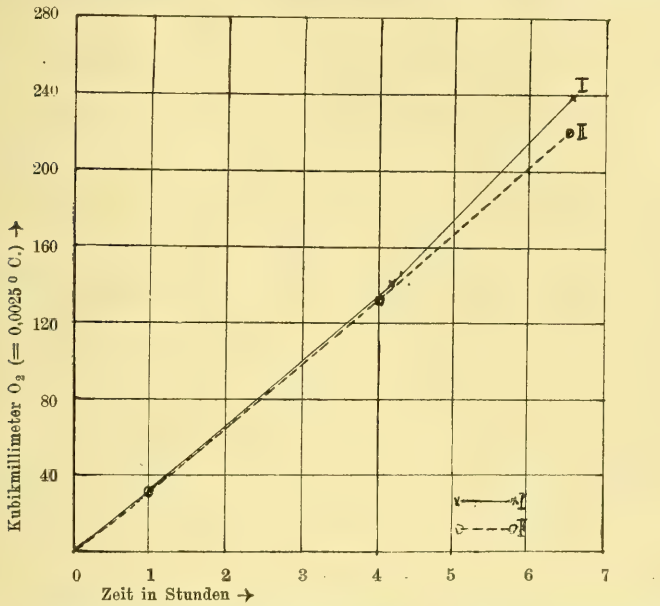


Fig. 4. Sauerstoffverbrauch und Wärmebildung. *I* Sauerstoffverbrauch in Kubikmillimetern. *II* Temperaturanstieg in 0,0025° C.

im Atmungsversuch zu den aufgetragenen Zeiten gemessen wurde. Die Linie *II* ist der theoretisch aus dem Temperaturanstieg in den einzelnen Perioden und der ihm entsprechenden Wärmebildung geforderte Sauerstoffverbrauch für gleiche Mengen, nach der Reaktionsformel $NO'_2 + O = 21{,}6$ Cal. berechnet. Dafür sind die korrigierten Temperaturanstiege (in ° C.) der einzelnen Perioden zu multiplizieren mit dem Gesamtwasserwert des gefüllten Kalorimeters, 267, zu dividieren durch die benutzte Flüssigkeitsmenge 244, zu multiplizieren mit der Flüssigkeitsmenge des Atmungsversuchs 4,4. Ferner, da die 1 cmm O_2 entsprechende Wärmetönung $= 1{,}35 \times 0{,}001\,43 = 0{,}001\,93$ cal. ist, ist das erhaltene Produkt hierdurch zu dividieren, und ergibt dann die berechneten Kubikmillimeter O_2. $\frac{267 \times 4{,}4}{244 \times 0{,}001\,93} = 2500.$

Für die Linie *I* sind daher die in 0,001° C. gemessenen und korrigierten Temperaturanstiege nur mit 2,5 multipliziert worden: oder auf der Ordinate entspricht 1 cmm O_2 0,0025° C.

Versuche von Kapitel 6.

Die Einzelheiten der hier benutzten Anordnung sind in Pflüger's Arch. Bd. 146 S. 161 beschrieben. Das benutzte Dewar-Gefäss hatte mit Thermometer und Glasröhre einen Wasserwert von 23 ccm Wasser. Der Abkühlungskoeffizient desselben pro Stunde bei Füllung mit 240 ccm Wasser betrug bei der benutzten Anordnung, falls kein Sauerstoff durchgeleitet wurde, 2,9 %. Wird Sauerstoff durchgeleitet, so steigt derselbe, erstens infolge des durch das Gas bewirkten Temperaturausgleiches, das auf Thermostatentemperatur einströmt und die Innentemperatur des Gefässes annimmt, zweitens infolge des mit der Temperatur sich verändernden Wasserdampfgehaltes des Sauerstoffs, also durch Kondensations- oder Verdunstungswärme. Wird — wie es im Mittel geschah — in 1 Stunde 400 ccm Sauerstoff durchgeleitet, so ist der Wasserwert davon = 0,125 g Wasser (0,57 g; spez. Wärme 0,22); dies ist nur 0,5 ‰ des Gesamtwasserwerts 263. Dadurch steigt also der Abkühlungswert von 2,9 % auf 2,95 %. Ferner sind in 1 Liter Sauerstoff zwischen 34 und 36° pro 1° C. Temperaturerhöhung 2,2 mg Wasserdampf mehr enthalten. In 400 ccm verdunstet demnach in diesem Fall 0,9 mg Wasser, wobei $0{,}538 \times 0{,}9 = 0{,}48$ cal. verbraucht werden. Dies ist 1,8 ‰ des Gesamtwasserwertes. Durch beides zusammen erhöhte sich mithin der Abkühlungskoeffizient auf 3,15 %. Es ergibt sich jedoch in Versuchen, dass der Abkühlungkoeffizient stärker zunimmt, und zwar wohl wegen der besseren Durchmischung des Kalorimeterinhaltes, die den Temperaturausgleich gegen die Wände befördert. Es ergab sich beim Durchleiten von 200 ccm O_2 pro 1 Stunde ein Abkühlungskoeffizient von 3,1 %, bei 550 ccm O_2: 3,6 %. Bei den Korrekturberechnungen ist demnach pro 100 ccm Sauerstoff der stündliche Abkühlungskoeffizient um etwas über 0,1 % vergrössert worden. — Vor Beginn des Wärmeversuchs wurde mindestens 1 Stunde zum völligen Temperaturausgleich gewartet.

Die für die Kurve *II* Fig. 4 benutzten Zahlen sind folgende: Pro 1 Stunde 355 ccm Sauerstoff von $\frac{1{,}1}{1}$ Atmosphärendruck aus einem Gasometer durchgeleitet = 390 ccm. Abkühlungskoeffizient 3,4 %. 244 ccm Flüssigkeit. 267 Wasserwert.

	Temperaturanstieg gemessen in 0,001° C.	Abstand von Thermostatentemperatur in ° C.	Danach wahrer Anstieg berechnet
1. Stunde	10	— 0,06	12
2.—4. Stunde. . .	32	— 0,09	41
5., 6., 1/27. Stunde	23	— 0,14	35
		Zusammen:	88

Also $0{,}088 \times 267 = 23{,}5$ cal. in 6 Stunden 30 Minuten gebildet.

7. Kapitel. Oxydationsgeschwindigkeit und Nitritkonzentration.

Im folgenden soll der Einfluss untersucht werden, den die Variation der am Stoffwechselvorgang beteiligten Faktoren auf die Grösse desselben ausübt. Die erste Frage ist hier, wie die Änderung der Konzentration des $NaNO_2$, des Nährstoffs, die Atmungsgrösse beeinflusst. Bei den meisten Zellen ist eine Beziehung zwischen Nährstoffkonzentration und Umsatzgeschwindigkeit schwer zu ermitteln. Denn entweder ernähren sie sich überhaupt für längere Zeit von Reservesubstanzen, wie zum Beispiel Seeigeleier oder gewaschene Blutzellen, oder aber doch teilweise; und da, wo die grosse Umsatzgeschwindigkeit eine fortdauernde Aufnahme von aussen erfordert, wie bei den meisten Bakterien, sind die Nährstoffe auch von qualitativer Bedeutung, derart, dass verschiedene Stoffe verschieden stark veratmet werden; dies dürfte wohl damit zusammenhängen, dass neben dem „Betriebsstoffwechsel" der Baustoffwechsel bei dem raschen Wachstum der Bakterien stark in den Vordergrund tritt. Endlich ist bei der kolloidalen Natur mancher Nährstoffe ihre „Konzentration" physikalisch schwer festzustellen. Ein relativ günstiges Objekt für diese Untersuchungen bietet die Hefe — wenngleich sie auch über Kohlehydratreserven verfügt —; und bei ihr ist der Einfluss der Glukosekonzentration auf die Gärungsgeschwindigkeit recht genau untersucht worden[1]). Noch übersichtlicher sind aber offenbar die Verhältnisse bei den Nitratbakterien, bei denen Bau- und Betriebsstoffwechsel vollständig getrennt sind, deren energetische Stoffwechselreaktion in der Oxydation eines anorganischen Salzes in Lösung besteht, und die endlich bei dem enormen Missverhältnis zwischen der Masse ihrer Leibessubstanz und dem Nitritumsatz über keine „Reserven" verfügen können: in der Tat wird bei Abwesenheit von Nitrit in der Lösung keine messbare Menge Sauerstoff verbraucht.

Für die Versuche werden am besten Kulturen benutzt, die gerade nitritfrei geworden sind, und zu denen in verschiedenen Atmungsgläschen verschieden konzentrierte $NaNO_2$-Lösung zugesetzt wird, um die gewünschte Konzentration zu erhalten. Ist die Kultur nicht nitritfrei, so wird ihr Nitritgehalt titriert und unter Berücksichtigung desselben die Zusätze vorgenommen.

1) Zusammenfassung bei Harden, Alcohol Fermentation (Monographs on Biochemistry) p. 107.

Für kleine Nitritkonzentrationen dürfen keine stark atmenden Kulturen benutzt werden, weil sich die Konzentration sonst zu stark ändert. Da 0,01 % $NaNO_2$ in 2 ccm Flüssigkeit bei Oxydation nur etwa 33 mm Druckabnahme ergibt, und man nur die Hälfte bis ein

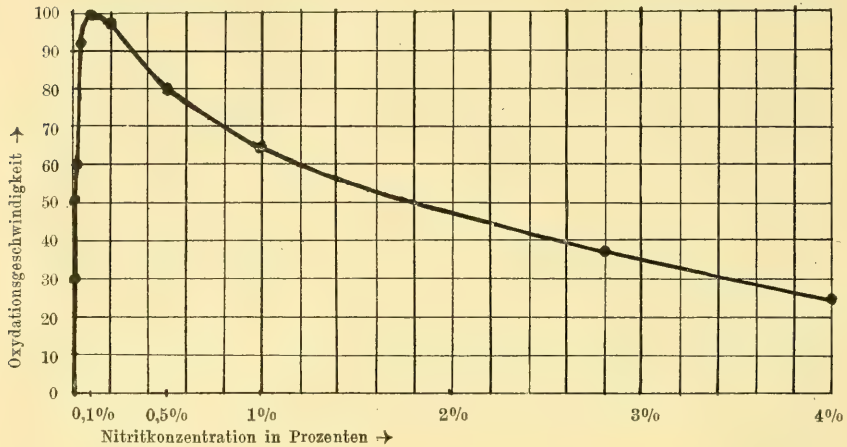


Fig. 5. Oxydationsgeschwindigkeit und Nitritkonzentration.

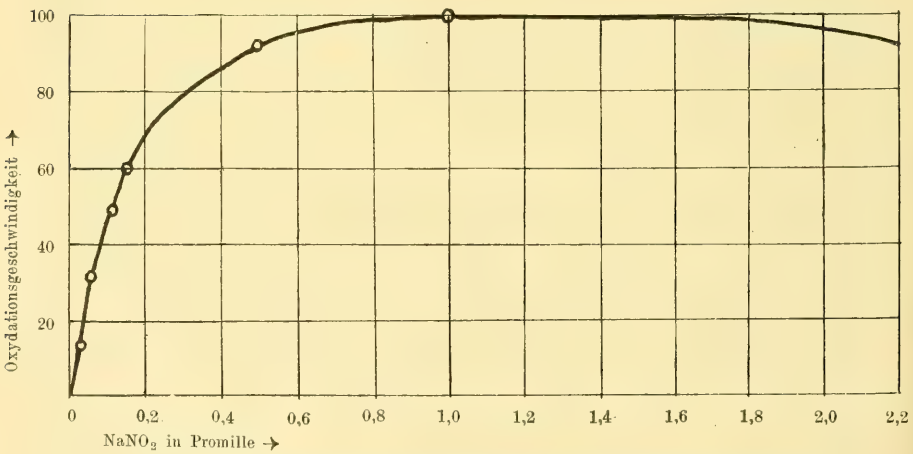


Fig. 6. Anfangsteil der Kurve von Fig. 5 mit verändertem Maassstab.

Drittel wegoxydieren lassen darf, wenn man die mittlere Konzentration nicht zu sehr ändern lassen will, ist natürlich die Genauigkeit der Versuche bei so kleinen Konzentrationen nicht sehr gross.

Die Ergebnisse der Versuche sind auf zwei Kurven zusammengestellt. In Fig. 5 ist die Abhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit von der Nitritkonzentration über ein weites Konzentrations-

bereich (durch Kombination mehrerer Versuche) dargestellt. Die maximale Oxydationsgeschwindigkeit um 0,1 % $NaNO_2$ ist gleich 100 gesetzt. In Fig. 6 ist mit verändertem Maassstab nur der Anfangsteil der Kurve gezeichnet, um den allmählichen Anstieg der Oxydationsgeschwindigkeit bei kleinen Konzentrationen zu zeigen. Der Verlauf erweist sich übrigens etwas von Nebenumständen (Konzentration des $NaNO_3$ u. a.) abhängig, doch sind die Abweichungen in Anbetracht der Versuchsfehler zu gering, als dass sie berücksichtigt werden könnten. Fig. 6 entspricht fast genau der Fig. 8 bei Harden (a. a. O.), mit entsprechend veränderter Nährstoffkonzentration.

Bis zu 0,5 ‰ steigt die Oxydationsgeschwindigkeit dauernd an, anfangs steil, später langsamer, von da an nur noch sehr wenig und bleibt bis über 2 ‰ hinaus ziemlich konstant (genauer ist das Optimum bei 1 ‰ oder zwischen 1 und 2 ‰ gelegen). Darüber hinaus fällt sie dauernd langsam ab. Zur Deutung der Kurve kann man auf die Überlegungen verweisen, die bezüglich der „Gärungskurve" von A. Brown und Harden angestellt sind (a. a. O.)[1]). Bemerkenswert ist, dass das $NaNO_2$ bei Konzentrationen „hemmend" wirkt (das heisst: nicht mehr optimale Atmung ergibt), bei denen sich die grösste Mehrzahl der geprüften anorganischen Salze völlig indifferent verhält. Doch besitzt es ja auch (wenigstens das Anion), — wahrscheinlich im Gegensatz zu ihnen —, die Fähigkeit, in die Zelle einzudringen.

Der Einfluss auf das Wachstum scheint dem auf die Atmung sehr ähnlich zu sein. Boullanger und Massol[2]) haben einige Zuchtversuche mit verschiedener Nitritkonzentration mitgeteilt, bei denen sie die Zeiten bis zum völligen Verschwinden des Nitrits verglichen haben. Das gibt natürlich nur einen ganz ungefähren Anhaltspunkt, da sich ja die Konzentrationen dauernd ändern, und da wegen der Wachstumsvermehrung sowieso nicht zu erwarten ist, dass etwa die doppelte Konzentration $NaNO_2$ in der doppelten Zeit verschwindet. Doch das Resultat, dass 0,5 % schon deutlich hemmend wirkt, kann ich bei kürzeren Versuchen, unter Zusatz verschiedener Mengen $NaNO_2$ bestätigen. Bei 2 % wurde von den Autoren kein Wachstum mehr beobachtet. Ich glaube, dass auch schon 0,25 %

1) Neue Gesichtspunkte zur Erklärung des abfallenden Teils der Kurve ergeben sich aus theoretischen Erörterungen von H. Freundlich (Zeitschr. f. physik. Chemie Bd. 91 S. 31. 1916) im Anschluss an O. Warburg's Versuche über die Oxydation von Oxalsäure an Blutkohle (Pflüger's Arch. Bd. 155 S. 547. 1914).

2) Annales Pasteur t. 17 p. 492.

etwas, aber nicht erheblich, das Wachstum verschlechtert. Genauere Versuche habe ich nicht angestellt, weil es ohne besondere Einrichtungen nicht möglich ist, die Nitritkonzentration bei gut atmenden Kulturen während längerer Zeit konstant zu halten.

Versuche von Kapitel 7.

Zu den Figuren 5 und 6 wurden unter anderem folgende Versuche benutzt:

Bakterienlösung: Durch Titration bestimmter Gehalt = 0,03 ‰ Nitrit. Je 2,5 ccm Bakt. + 0,5 ccm Zusätze von $NaNO_2$, so dass entsteht: 1. 0,03 ‰; 2. 0,1 ‰; 3. 0,5 ‰; 4. 1 ‰.

Zeit	Kubikmillimeter O_2			
	1.	2.	3.	4.
$1^1/_2$ h	3	12	23	25
2 h	4	16	31	35
Verhältnis	12	46	90	100

Bakterienkultur: Nitritgehalt, durch Titration bestimmt = 0,05 ‰. Je 2,5 ccm + 0,2 ccm Zusatz, so dass entsteht:

1. 0,05 ‰ Nitrit; 2. 0,15 ‰ Nitrit; 3. 1 ‰ Nitrit.

Zeit	Kubikmillimeter O_2		
	1.	2.	3.
1 h	5	9	15
4 h	—	41	68
Verhältnis	30	61	100

Bakterienkultur 0,1 % $NaNO_2$-haltig, je 2 ccm; Zusätze von 16 % $NaNO_2$, so dass entsteht:

1. 0,1 % Nitrit; 2. 0,8 % Nitrit; 3. 2,8 % Nitrit; 4. 4 % Nitrit.

Zeit	Kubikmillimeter O_2			
	1.	2.	3.	4.
3 h	69	53	26	18,5
Verhältnis	100	76	38	26

Je 2 ccm Bakterienkultur, nitritfrei. $NaNO_2$-Zusätze, so dass entsteht:

1. 0,05 % Nitrit	1 a. do. mit Zusatz von $NaNO_3$ bis zur
2. 0,1 % „	2 a. Konzentration von 1,5 %
3. 0,2 % „	3 a. „ „ „
4. 0,5 % „	4 a. „ „ „
5. 1 % „	5 a. „ „ „

Zeit	Kubikmillimeter O_2									
	1.	2.	3.	4.	5.	1 a.	2 a.	3 a.	4 a.	5 a.
4h	87	95	83	74	60	87	93	92	73	46
Verhältnis	92	100	87[1])	78	63	94	100	99	79	50

8. Kapitel. Wird nur ionisiertes NO'_2 veratmet?

Dass in den $NaNO_2$-Lösungen das Nitrit im ionisierten Zustande, eventuell nur das Anion für sich, von den Zellen aufgenommen und verbraucht wird, ist kaum zweifelhaft. Wenngleich in den 1 ‰igen Lösungen, die etwa $^1/_{70}$ n. sind, $NaNO_2$ noch nicht ganz dissoziiert ist, so dissoziiert es doch mit zunehmender Verdünnung vollständig. Da es aber restlos aus der Lösung wegoxydiert wird, muss NO_2 als Anion aufgenommen werden. Daher lassen sich auch, wie schon Boullanger und Massol fanden, beliebige andere Nitrite zur Ernährung ebenso gut verwenden wie $NaNO_2$. Eine andere Frage ist aber, ob nicht-dissoziiertes NO_2 gar nicht veratmet werden kann. Ich habe untersucht, ob die NO_2-Gruppe auch in komplexer Bindung oder in organischen Molekülen veratmet wird. Die Deutung solcher Versuche ist nicht ganz einfach. Die Mehrzahl dieser komplexen Salze ist bei 35° C. nicht sehr beständig, und vor allem ist es schwer, auszuschliessen bzw. zu beweisen, dass ein geringer Teil des Salzes dissoziiert ist. Ich glaube aber doch, dass man aus den folgenden Versuchen, und gerade auch aus den scheinbar positiven Resultaten, wenn man auf diese Dissoziation Rücksicht nimmt, mit ziemlicher Sicherheit behaupten kann, dass NO_2-Gruppen in komplexer Bindung, und ebenso Nitrosogruppen organischer Moleküle, nicht veratmet werden. Für eine genauere Prüfung brauchbar erwiesen sich die komplexen Kobaltsalze der „Übergangsreihe" Werner's[2]), insbesondere waren sie mehrere Stunden lang bei 35° C. scheinbar beständig und gaben für sich mit getöteten Bakterien, in schwach alkalischer Lösung geprüft, keine oder nur

1) Dieser Wert ist etwas zu klein; in mehreren anderen Versuchen ergab sich dafür 95—100.

2) Werner, Neuere Anschauungen aus dem Gebiet der anorgan. Chemie. Die Wissenschaft Bd. 8 S. 172, 2. Aufl. 1909. — Ich erhielt die Salze, dank der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Mumm, aus dem chem. Universitätsinstitut.

geringe Sauerstoffzehrungen. Sie wurden, soweit es die Löslichkeit gestattete, in Konzentrationen gebraucht, die bezogen auf NO_2 $^1/_{70}$ n. waren, also 0,1 % $NaNO_2$ an Konzentration entsprechen.

Mit den Salzen $\left[Co\begin{matrix}NO_2\\(NH_3)_5\end{matrix}\right]Cl_2$ Xanthokobaltchlorid (Molekulargewicht 263, benutzt in 0,4 %iger Lösung), $\left[Co\begin{matrix}(NO_2)_2\\(NH_3)_4\end{matrix}\right]Cl$ Croceokobaltchlorid (Molekulargewicht 254,5, benutzt 0,185 %), $\left[Co\begin{matrix}(NO_2)_3\\(NH_3)_3\end{matrix}\right]$ Triamminokobaltnitrit (Molekulargewicht 248, wegen schlechter Löslichkeit 0,1 % = $^1/_{200}$ NO_2 benutzt), gaben lebende Bakterien keine oder nur ganz minimale Sauerstoffzehrungen. Dagegen waren die Sauerstoffzehrungen mit den Salzen $\left[Co\begin{matrix}(NH_3)_2\\(NO_2)_4\end{matrix}\right]K$ (Erdmann'sches Salz) und $[Co(NO_2)_6]K_3$ Kaliumkobaltnitrit, nicht unbeträchtlich, und wenn auch erheblich geringer, als bei gleich konzentrierten $NaNO_2$-Lösungen, musste doch dabei genau untersucht werden, ob sie nur von dem dissoziierten Bruchteil herrühren könnten.

1. Erdmann'sches Salz (Kahlbaum: Kaliumtetranitrodiamminkobaltiak). (Molekulargewicht 316.) 0,115 % entspricht 0,1 % $NaNO_2$. — Da das Salz Kohlensäure aus der Lösung austreibt, wurde vor Beginn des Versuchs kräftig geschüttelt und in das Einsatzrohr des Atmungsgläschens KOH gefüllt: dann zeigt sich 1. der Zusatz von 0,24 % Co-Salz zu $NaNO_2$ haltiger Bakterienkultur ruft eine Atmungshemmung von etwa 20 % hervor; 2. beim Vergleich der Atmung von (nitritfreien) Bakterien mit Zusatz von a) 0,24 % Co-Salz, b) 0,06 % Co-Salz, c) 0,03 % Co-Salz und 0,1 % $NaNO_2$ beträgt die Atmung a) 65 %, b) 35 %, c) 20 % der gleich 100 gesetzten Atmung bei 0,1 % $NaNO_2$. Vergleichen wir die Atmungsgrösse der verschiedenen Konzentrationen mit der Kurve Fig. 6, so zeigt sich, dass die Atmung überall einer etwa zehnmal so verdünnten $NaNO_2$-Lösung entspricht. Wenn nämlich das NO_2 hier dieselbe Rolle spielen würde wie beim $NaNO_2$, so müsste die Atmung von b) ebenso gross oder sogar — wegen der hemmenden Wirkung des Salzes in höherer Konzentration — grösser sein als bei a), und die Atmung c) müsste etwa 70 % der Atmung von a) sein. Das hier angegebene Resultat, das in mehreren Versuchen ganz gleich gefunden wurde, zeigt also eine Abhängigkeit der Oxydationsgeschwin-

digkeit von der NO_2-Konzentration in einem Bereich, wo dieselbe bei NO'_2 nicht mehr vorhanden ist, und gestattet wohl den Schluss, dass etwa ein Zehntel des Salzes in dissoziierter Form in der (schwach alkalischen) Lösung vorliegt, das dann, nachdem es veratmet ist, von neuem entsteht.

2. Kaliumkobaltnitrit. Dieses Salz bietet den Vorteil, keine NH_3-Gruppen zu enthalten, hat dafür die störenden Eigenschaften, sehr schwer löslich zu sein und sich mit Na' zusammen zu einem Gemisch „Kobaltgelb“ [1]) von wechselnder Zusammensetzung umzusetzen. Um diese Störungen zu beseitigen, wurden die Bakterien aus der Kulturflüssigkeit herauszentrifugiert und in gesättigten Lösungen von Kaliumkobaltnitrit, die Kontrollen in $NaNO_2$ haltigem destillierten Wasser, aufgeschwemmt. Ferner wurde die Löslichkeit des Salzes bestimmt. Die in die Literatur übergegangene Angabe von Rosenbladt[2]), dass es bei 17° C. in 1200 Teilen Wasser löslich sei, gilt vielleicht für frisch gefälltes Salz, ist aber für das käufliche Präparat nach meinen Bestimmungen unzutreffend. Ich habe die Löslichkeit so bestimmt, dass ich nach mehrtägigem Schütteln des Niederschlags mit destilliertem Wasser bei Zimmertemperatur die Lösung scharf zentrifugiert habe, aus der klaren Flüssigkeit einen Teil herauspipettiert und nach Kochen mit NaOH den Nitritgehalt titriert habe. Es ergab sich dann ziemlich übereinstimmend eine Konzentration von 0,03 — 0,037 % Kobaltkaliumnitrit. Es ist nun im Hinblick auf die folgenden Versuche bemerkenswert, dass man in der Lösung, ohne mit NaOH zu kochen, schon einen wechselnden Teil des Nitrits (etwa ein Drittel) direkt titrieren kann. Der Rest erscheint nach dem Kochen mit NaOH. Das legt den Gedanken nahe, dass der erste Teil sich in dissoziierter Form vorfindet.

Folgender Versuch wird damit angestellt: Scharf zentrifugierte Bakterien, die mit etwas destilliertem Wasser angerührt worden sind, werden zu gleichen Teilen verteilt in Atmungsgläschen (die im Einsatz KOH enthalten): a) mit 2 ccm (fast) gesättigter Co-Salzlösung von titriertem NO_2-Gehalt (0,26 ‰), b) mit 2 ccm $NaNO_2$-Lösung von identischer NO_2-Konzentration (0,25 ‰), c) mit 2 ccm gesättigter Co-Salzlösung unter Zusatz von $NaNO_2$ (0,25 ‰). — Ferner Kon-

1) Vgl. Hamburger, Biochem. Zeitschr. Bd. 71 S. 415. 1915.
2) Berliner Berichte 1886 S. 2531.

trollen: Nitritfreie Bakterien, ohne Zusatz; getötete Bakterien mit Co-Salz; Bakterien mit 0,1 % $NaNO_2$ usw. Die Atmung von a), b), c) verhält sich (in 4 Stunden) wie 100 : 42 : 90. Auch dieser Versuch wird mit ähnlichem Resultat wiederholt: in diesem Fall war die Konzentration der gesättigten Co-Salzlösung = 0,37 ‰. Die Bakterien atmeten hierin im Vergleich zu gleich konzentrierter $NaNO_2$-Lösung (in 4 Stunden) wie 38 : 100. Ich glaube, diese Versuche gestatten nur dieselben Schlüsse wie bem Erdmann'schen Salz: es wird nur der dissoziierte Anteil veratmet. Da aber die Spaltung immer weiter fortschreitet, so kann tatsächlich der gesamte NO_2-Gehalt der Lösung erschöpft werden, wie man mit Jodzinkstärkelösung feststellen kann.

Ähnlich verhalten sich nun einige untersuchte Nitrosoverbindungen: Nitrosodimethylamin $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!N \cdot NO$ zum Beispiel gibt in wässeriger Lösung mit Jodzinkstärke deutliche Reaktion auf salpetrige Säure, die aber nur einem Bruchteil der vorhandenen NO-Gruppen entspricht. Denn kocht man mit Salzsäure und prüft wieder, so ist die Blaufärbung ausserordentlich verstärkt. Diese Substanz wird nun ebenfalls teilweise veratmet; dabei zeigt sich aber bei einer Konzentration von $^1/_{70}$ n. NO_2: 1. dass sie, zugesetzt zu nitrithaltigen Bakterien, keine Hemmung bewirkt; 2. dass die Atmung anfangs nur etwa $^1/_6$—$^1/_8$ der normalen Atmungsgrösse beträgt und weiter sinkt; 3. dass gleichzeitig die Jodzinkstärkereaktion vollständig verschwindet, aber nach Kochen mit Salzsäure wieder stark auftritt. Es folgt somit, dass nur der direkt in der Kälte mit Jodzink in saurer Lösung nachweisbare Anteil — also doch wohl durch Zersetzung entstandenes Nitrit — veratmet wird. Die Leitfähigkeit fand ich in 0,2 %iger Lösung bei 35° C. zu etwa $^1/_{200}$ der von äquimolarer $NaNO_2$-Lösung. Die Atmung ist aber auch nur etwa gleich $^1/_{30}$—$^1/_{50}$ äquivalenter $NaNO_2$-Lösung!

In gutem Einklang hierzu stehen die Versuche mit Salpetrigsäureestern. Denn diese Ester werden in wässeriger Lösung fast genau so gut wie $NaNO_2$ veratmet, wenn man die Atmungshemmung durch sie und die Konzentrationen berücksichtigt. Man kann aber durch Leitfähigkeitsmessungen feststellen, dass sie bei 35° C. in wässeriger Lösung grossenteils dissoziiert sind und diese Dissoziation mit der Zeit, wohl infolge fortschreitender Verseifung, noch weiter zunimmt.

Folgende Versuche seien angeführt:

1. Amylnitrit. (Molekulargewicht 117,2.) Bei 35° C. löst es sich unter Zusatz von ½% Äthylalkohol nur zu 1‰ in Wasser. Zu nitrithaltigen Bakterien zugesetzt, gibt es in 0,3‰iger Lösung eine Hemmung von 47%, in 0,2‰iger Lösung eine Hemmung von 37%, in 0,1‰iger Lösung eine solche von 30%. Zu (fast) nitritfreien Bakterien zugesetzt, verhält sich die Atmung — nach Abzug des von noch vorhandenem $NaNO_2$ herrührenden Anteils — zu derjenigen in 0,1% $NaNO_2$ in der 0,3‰-, 0,2‰-, 0,1‰igen Amylnitritlösung in 6 Stunden wie 29, 18, 11:100. Nun ist die NO_2-Konzentration in diesen Fällen = 0,17‰, 0,1‰, 0,06‰ $NaNO_2$, wodurch die zu erwartende Atmung = 60, 40, 15:100 würde. Dazu kommt aber die Hemmung von 50, 40, 30% durch Amylnitrit, so dass die gefundenen Werte entstehen müssen. Tatsächlich findet sich bei Vergleich von a) 2 ccm Bakterien in 0,3‰ Amylnitrit, unter Zusatz von 0,1% $NaNO_2$: b) 2 ccm Bakterien in 0,3‰ Amylnitrit ohne $NaNO_2$ in 6 Stunden eine Atmung von 100:55 (bei Berücksichtigung von 4 Stunden in demselben Versuch: 100:61), also genau der Differenz des NO_2-Gehalts entsprechend.

2. Äthylnitrit. Dieser Ester ist in Wasser leicht löslich, siedet aber unverdünnt schon bei 17° C., so dass er in wässeriger Lösung von 35° C. stark flüchtig ist. Die Versuche sind daher nicht exakt. Es zeigt sich aber übereinstimmend: die Atmung der Bakterien in Lösungen von Äthylnitrit von etwa $\frac{n}{70}$-NO_2-Gehalt ist ebenso gross wie die Atmung in ähnlich konzentrierten $NaNO_2$-Lösungen, denen Äthylnitrit zugesetzt wurde, und fast ebenso gross wie in Lösungen ohne diesen Zusatz (die Hemmung der Atmung durch ihn ist nur ganz geringfügig). Aber auch die Leitfähigkeit einer Äthylnitritlösung von gleichem Gehalt war von derselben Grössenordnung wie die einer äquivalenten $NaNO_2$-Lösung.

Aus allem lässt sich der Schluss ziehen, dass NO_2 immer dann, aber auch nur dann, wenn es dissoziiert vorhanden ist, gleichartig veratmet wird.

Anhangsweise sei noch erwähnt, dass sich NO'_2 durch kein ähnliches Anion ersetzen lässt. Schon Omelianski hat vergeblich

versucht[1]), Nitratbakterien in Lösungen von Natriumphosphit, Natriumsulfit, Natriumthiosulfat zu züchten. Diese Stoffe eignen sich aber ebensowenig zur Atmung für ausgewachsene Bakterienkulturen. Ich habe bisher keine Substanz finden können, ausser dem NO'_2-Ion, die von dem Nitratbakterium veratmet wird.

Versuche von Kapitel 8.

Kaliumtetranitrodiamminkobaltiak.

Beispiel:

1. 2 ccm Bakterien, nitritfrei.
2. 2 ccm „ „ Kobaltsalz 2 ‰ (innen KOH).
3. 2 ccm getötete Bakterien, nitritfrei, Kobaltsalz 2 ‰ (innen KOH).
4. 2 ccm Bakterien, $NaNO_2$-haltig. (1—2 ‰.)

Zeit	Kubikmillimeter O_2			
	1.	2.	3.	4.
$3^1/_2$ h	1	27	1	53
Verhältnis	—	.51	—	100

Beispiel:

1. 2 ccm Bakterien, (fast) nitritfrei.
2. 2 ccm „ „ „ + Co-Salz 0,03 % $\left(\frac{n}{280}\text{-}NO_2\right)$.
3. 2 ccm „ „ „ + „ 0,06 % $\left(\frac{n}{140}\text{-}NO_2\right)$.
4. 2 ccm „ „ „ + „ 0,24 % $\left(\frac{n}{35}\text{-}NO_2\right)$.
5. 2 ccm „ durch Hitze getötet, + 0,24 % Co-Salz.
6. 2 ccm „ + 0,1 % $NaNO_2$.

Zeit	Kubikmillimeter O_2					
	1.	2.	3.	4.	5.	6.
3 h	3	7,5	16	24	1	31
6 h	4	15	27	47	5	72
Verhältnis	—	21	38	65	8	100

Wird der Wert 5, der Autooxydation des Salzes entsprechend, in Abzug gebracht, so entspricht die Atmung bei 0,24 % Co-Salz noch genauer der des vorher angeführten Versuches.

1) Zentralbl. f. Bakt. Bd. 9 Abt. II S. 63. 1902.

Kaliumkobaltnitrit.

Beispiele: Scharf zentrifugierte Bakterien, mit destilliertem Wasser angerührt, werden zu je 0,35 ccm in Atmungsgläschen verteilt:

1. Zu 2 ccm destilliertem Wasser mit 0,026 % $NaNO_2$-Gehalt (innen KOH).
2. Zu 2 ccm gesättigter Co-Salzlösung von titriertem NO_2-Gehalt (innen KOH) (5 ccm geben 3,4 $\frac{n}{100}$-Natriumthiosulfat = 0,025 % Co-Salz $\sim$ 0,024 % $NaNO_2$).
3. Zu 2 ccm gesättigter Co-Salzlösung mit 0,026 % $NaNO_2$-Zusatz (innen KOH)
4. Zu 2 ccm 0,1 % $NaNO_2$ (ohne KOH).
5. Als Kontrolle 2 ccm gesättigte Co-Salzlösung ohne Zusatz.

Zeit	Kubikmillimeter O_2				
	1.	2.	3.	4.	5.
2h 30′	31	15	30	56	0
5h 20′	60	25	54	131	0
Verhältnis	100	42	90	220	—

Dieser Versuch wird mit einer Variation und verschiedenen Kontrollen mit dem gleichen Ergebnis wiederholt.

Nitrosodimethylamin.

1. 2 ccm Bakterien, (fast) nitritfrei.
2. 2 ccm „ + Dimethylamin 0,2 % $\left(\frac{n}{35}\text{-}NO_2\right)$ (innen KOH).
3. 2 ccm „ + $NaNO_2$ 0,1—0,2 %.
4. 2 ccm „ + Dimethylamin 0,2 % + $NaNO_2$ 0,1—0,2 % (innen KOH).
5. 2 ccm durch Hitze getötete Bakterien + 0,2 % Dimethylamin.

Zeit	Kubikmillimeter O_2				
	1.	2.	3.	4.	5.
2h 20′	3	9	72	75	2
5h	4	18	164	153[1])	4
Verhältnis	—	11	100	92 (100)	—

Bei Wiederholung des Versuchs ergibt sich:

1. 2 ccm Bakterien, nitritfrei.
2. 2 ccm „ + Nitrosodimethylamin 0,1 % (ohne KOH).
3. 2 ccm „ + „ 0,1 % (innen KOH).
4. 2 ccm „ + $NaNO_2$ 0,1 %.
5. 2 ccm getötete Bakterien + Nitrosodimethylamin 0,1 %.

1) Abfall durch KOH im Einsatzrohr.

Zeit	Kubikmilliimeter O_2				
	1.	2.	3.	4.	5.
3h	0	8[1])	10	71	0
6h	0	24	22	—	0
Verhältnis	—	17	15	100	—

In den nächsten 14 Stunden werden von 2 noch weitere 39 cmm O_2 verbraucht. Mit Jodzink ist kein Nitrit mehr direkt nachweisbar. In einem mit HCl gekochten Teil derselben Lösung tritt dagegen wieder starke Nitritreaktion ein.

Amylnitrit.

1. 2 ccm Bakterien, fast nitritfrei.
2. 2 ccm „ + 1 ccm gesättigter Amylnitritlösung = ca. 0,3 ‰ $\left(\frac{n}{500}\text{-}NO_2\right)$.
3. 2 ccm „ + 0,5 ccm gesättigter Amylnitritlösung = ca. 0,2 ‰.
4. 2 ccm „ + 0,2 ccm gesättigter Amylnitritlösung = ca. 0,1 ‰.
5. 2 ccm „ + 0,1 % $NaNO_2$.
6. 2 ccm „ mit Amylnitrit ca. 0,3 ‰.
7. 2 ccm „ „ „ „ 0,2 ‰.
8. 2 ccm „ „ „ „ 0,1 ‰.

Zeit	Kubikmillimeter O_2							
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
3h 10′	8	26	18	14	59	31	37	41
6h	8	37	25	18	113	56	—	—
Verhältnis	—	33[2])	22[2])	16[2])	100	53	63	70

9. Kapitel. **Oxydationsgeschwindigkeit und Nitratkonzentration.**

Der Umstand, dass eine Kultur der Nitratbakterien in der Nährlösung ein mit der Zeit immer schwächeres Wachstum zeigt, das später völlig sistiert bis zum gänzlichen Stillstand der Nitritoxydation, ist schon von Winogradsky auf die Anhäufung des Nitrats in der Lösung bezogen worden. Das wurde durch Boullanger und Massol durch den Nachweis experimentell bestätigt, dass beim vorherigen Zusatz von $NaNO_3$ in einer Konzentration, wie sie der Verlangsamung bzw. dem Stillstand der Oxydationsgeschwindigkeit

1) Durch CO_2-Austreibung verkleinert.

2) Bei den Zahlen im Text ist der Nitritgehalt (1) in Rechnung gestellt.

der Kulturen entspricht, die Züchtung der Kulturen stark verlangsamt oder gänzlich unmöglich wird. In der folgenden Figur ist ganz schematisch der Verlauf der „Oxydationsgeschwindigkeit" einer Kultur dargestellt, vom Moment ihrer Anlage bis kurz vor ihrem völligen Atmungsstillstand. Auf der Ordinate ist die Umsatzgeschwindigkeit angegeben, und zwar in Promille-$NaNO_2$, die in 24 Stunden oxydiert werden. Auf der Abszissenachse ist der $NaNO_3$-Gehalt abgetragen, und da dieser in der Zeit dauernd wächst (wenn auch nicht

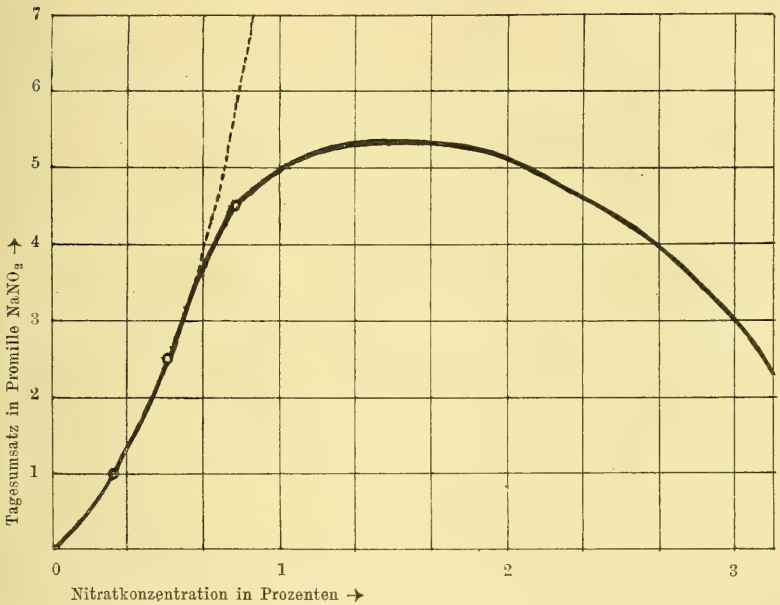


Fig. 7. „Lebenslauf" einer Flüssigkeitskultur.

proportional mit ihr), so gibt die Kurve auch den zeitlichen Verlauf des Kulturwachstums ungefähr wieder. Dabei sind die ersten drei deutlich gemachten Punkte der Beobachtung einer Kultur entnommen und auf Grund der ersten beiden diejenige Wachstumskurve (gestrichelt) konstruiert, die sich ergeben müsste, wenn das Wachstum in der gleichen Intensität wie am Anfang fortbestände. Im weiteren ist der Verlauf nur schematisch aus dem Mittel vieler Beobachtungen konstruiert. Er ist im einzelnen von der Impfmenge, den zugesetzten Konzentrationen $NaNO_2$ und vor allem von der Luftversorgung abhängig, die für die hier aufgezeichnete Kurve optimal ist, das heisst die Flüssigkeit ist dauernd luftgesättigt angenommen.

Nach Boullanger und Massol soll das Wachstum von 1% $NaNO_3$ an gehemmt sein. Man kann sich aber durch Messung der Umsatzgeschwindigkeiten und daraus abgeleiteter Berechnung des Wachstumszuwachses überzeugen, dass die Hemmung schon früher einsetzt; möglicherweise schon von sehr kleinen Konzentrationen an.— Aus der Feststellung des Kap. 5, dass die „Wachstumsgeschwindigkeit" im eigentlichen Sinn und nicht nur die „Vermehrung" der lebenden Bakterien durch wachsende Nitratkonzentration gehemmt wird, lässt sich der „Lebenslauf" der Kultur völlig erklären. Dass es wirklich wesentlich die hohe Nitratkonzentration ist, die das Wachstum zum Stillstand bringt, konnte ich dadurch sicherstellen, dass ich die Nitratbakterien in einem flachen Dialysator mit Pergamentmembran züchtete. Da hier das Nitrat in das Aussenwasser diffundiert, kommt auch nach sehr beträchtlichem Nitritumsatz — nach dem die Atmung sonst schon stillsteht — keine Atmungsverringerung zustande. Leider liessen sich diese Züchtungen, die sonst zur Anreicherung der Bakterien sehr geeignet erscheinen, nicht sehr lange fortsetzen, weil nach längerer Zeit die Pergamentmembran — vielleicht durch das Nitrit — angegriffen wurde und riss. Es sei aber noch bemerkt, dass wohl noch ein anderer, weniger genau messbarer Umstand nach längerer Zeit hemmend wirkt, der auch im Dialysator nicht zu beseitigen ist. Es ist dies die Hemmung, die durch gelöste organische Substanz aus den abgestorbenen Bakterienleibern hervorgerufen wird. Das Wachstum der Nitratbakterien wird, wie Winogradsky fand, schon durch geringfügige organische Zusätze wesentlich beeinträchtigt. Ich glaube, den Umstand, dass es mir auch im Dialysator bisher nicht gelang, über eine gewisse Oxydationsgeschwindigkeit der Kulturen hinaufzukommen, hierauf zurückführen zu müssen.

Bei oberflächlicher Betrachtung könnte man geneigt sein, diese Hemmung durch Nitrat mit jener zu vergleichen, die oft bei fermentativen Prozessen durch das Endprodukt hervorgerufen wird und wohl meist von einer chemischen Bindung zwischen ihm und dem Enzym herrührt. Dass diese Erklärung aber hier nicht zutrifft, erkennt man sogleich, wenn man nach der Wirkung des Nitrats auf die Oxydationsgeschwindigkeit der Zellen fragt: Dann ergibt sich ein ganz anderes Bild. Bei einer Konzentration von **1,0** bis **1,5**% $NaNO_3$, bei der die Wachstumsgeschwindigkeit schon deutlich gehemmt ist, wird die Atmung um **10**

bis 20% gesteigert. Die Vergleichsprobe ist bei solchen Versuchen auch niemals nitratfrei (derartige Versuche mit Dialysatorkultur habe ich bisher nicht durchgeführt), sondern enthält schon eine geringe Menge Nitrat, ihrem vorhergehenden Nitritumsatz entsprechend, in dem auf Fig. 8 abgebildeten Versuch z. B. 0,4%. Bei 2% $NaNO_3$, das heisst bei Zusatz von 1,6%, ist dann noch eine geringe Erhöhung zu konstatieren; zwischen 2,5 und 3% $NaNO_3$ ist die Atmung ungefähr wieder der von 0,4% $NaNO_3$ entsprechend, also bei einer Konzentration, bei der das Wachstum fast auf Null sinkt. Erst darüber hinaus, bei 4%, ist eine Hemmung von etwa 10%, bei 5,5% eine solche von 20—25% gegen die Ausgangsatmung zu konstatieren. Auf eine einfache Art lässt sich nun auch die Wachstumsgeschwindigkeit der Kulturen — für kürzere Zeiten — bei solchen Nitratzusätzen feststellen: die Atmung einer Serie wird für eine bestimmte Zeit, 2—3 Stunden, gemessen; die Gefässe mit den Bakterien bleiben die Nacht über im Thermostaten hängen, und 12 Stunden später wird, eventuell nach neuem Nitritzusatz, wiederum die Atmung für eine bestimmte Zeit gemessen. Das Verhältnis zwischen den beiden Oxydationsgeschwindigkeiten stellt für jede Nitratkonzentration einen „Wachstumsquotienten" vor[1]).

In der folgenden Figur stellt die ausgezogene Linie die Kurve der Oxydationsgeschwindigkeit zwischen 0,4 und 5,5% $NaNO_3$ dar (die Atmung bei 0,4% = 100 gesetzt); die gestrichelte Kurve dagegen die Kurve der Wachstumsgeschwindigkeit. Diese ist übrigens nicht demselben, aber einem ähnlichen Versuch entnommen, und daher sind die angegebenen $NaNO_3$-Konzentrationen nicht genau die gleichen wie bei dem Atmungsversuch, was aber ja für die Deutung gleichgültig ist. Man sieht, wie der „Wachstumsquotient" von 0,5 bis 1,5% $NaNO_3$ stark sinkt, während gleichzeitig die Atmung erheblich gesteigert ist. — Übrigens spielt das Kation bei der Atmungsbeeinflussung durch NO_3' keine Rolle. Mit äquivalentem KNO_3 erhält man dieselbe Kurve wie mit $NaNO_3$.

Auch der Umstand, dass bei höherer Konzentration durch das Nitrat Wachstum und Atmung gleichsinnig gehemmt werden, kann ebenfalls nicht auf eine spezifische Wirkung des NO_3' als Stoff-

1) Die in der Zwischenzeit durch Atmung hervorgerufene Zunahme des Nitrats, die etwa 0,05—0,1% beträgt, kommt gegenüber der absoluten $NaNO_3$-Konzentration nicht in Betracht.

wechselendprodukte bezogen werden. Aus umfangreichen Messungen des Einflusses anderer Salzzusätze, die in einer folgenden Arbeit mitgeteilt werden, geht nämlich hervor, dass jedes beliebige andere Salz in gleicher osmotischer Konzentration die Atmung — — und auch das Wachstum — noch stärker hemmt als Nitrat. Ja, NO_3' muss geradezu als das unschädlichste Anion bezeichnet werden, das sich überhaupt den Nitratbakterien gegenüber finden lässt. Sucht man hierfür eine Erklärung, so ist zunächst an die spezifisch

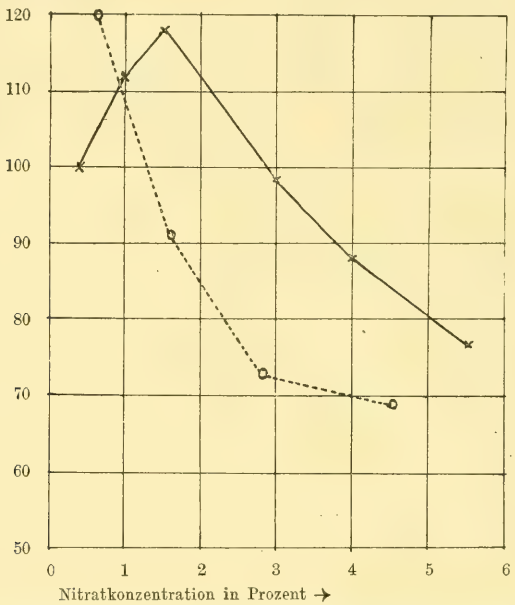


Fig. 8. Atmung und Wachstum bei verschiedener Nitratkonzentration. X——X Atmung in Prozent; O---O Wachstum in Prozent.

atmungssteigernde Wirkung desselben in kleinen Konzentrationen zu denken, die sonst kein anderer Stoff ausübt, und für den nicht unwahrscheinlichen Fall, dass die allgemeinen Hemmungswirkungen beliebiger Salze durch den osmotischen Druck bewirkt werden, auch daran, dass Nitrat (oder NO_3'-Ion) die Zellwand passieren muss, mithin bei gleicher osmotischer Konzentration einen geringeren Effekt auf die Zelle hervorruft als nicht eindringendes Salz.

Versuche von Kapitel 9.

Für die Fig. 8 sind folgende Versuche benutzt:

Je 2 ccm Bakterienkultur, 0,4 % $NaNO_3$-haltig, wird mit $NaNO_3$-Lösung versetzt, so dass entsteht:

1. 0,4 % $NaNO_3$, gibt in 4 h 82 cmm O_2 = 100
2. 0,9 % „ „ „ 4 h 92 cmm „ = 112
3. 1,4 % „ „ „ 4 h 97 cmm „ = 118
4. 2,9 % „ „ „ 4 h 80 cmm „ = 98
5. 3,9 % „ „ „ 4 h 72 cmm „ = 88
6. 5,4 % „ „ „ 4 h 62 cmm „ = 76

Wachstumsquotient: Je 2 ccm Bakterienkultur 0,6 % $NaNO_3$-haltig versetzt mit $NaNO_3$-Lösung, so dass entsteht:

1. 0,6 % $NaNO_3$, geben direkt in **2 h 40′**:
   a) 57 mm O_2, 16 h später in **1 h 40′** b) 43 mm O_2
2. 1,6 % $NaNO_3$, geben direkt in **2 h 40′**:
   a) 61 mm O_2, 16 h später in **1 h 40′** b) 34 mm O_2
3. 2,8 % $NaNO_3$, geben direkt in **2 h 40′**:
   a) 53 mm O_2, 16 h später in **1 h 40′** b) 24 mm O_2
4. 4,5 % $NaNO_3$, geben direkt in **2 h 40′**:
   a) 43 mm O_2, 16 h später in **1 h 40′** b) 18,5 mm O_2

Das Verhältnis $\frac{b}{a}$ ist bei:

1. 0,75 bzw. auf gleiche Zeiten berechnet: 120
2. 0,57 „ „ „ „ „ 90
3. 0,45 „ „ „ „ „ 73
4. 0,43 „ „ „ „ „ 69

Die einzelnen Werte (b) wären höher, wenn nicht die Nitritkonzentration erheblich gesunken gewesen wäre. Auf das Verhältnis der Werte untereineinander hat das aber keinen Einfluss.

10. Kapitel. Oxydationsgeschwindigkeit und Sauerstoffdruck.

Wenn man die Grösse des Stoffwechsels in Abhängigkeit von der Konzentration der beteiligten Substanzen untersucht, muss natürlich auch die Konzentration des Sauerstoffs als Faktor der Oxydationsgrösse berücksichtigt werden. Die Beziehungen zwischen Sauerstoffdruck und Oxydationsgeschwindigkeit sind schon für manche Zellen untersucht, aber die zum Teil entgegengesetzten Resultate noch nicht völlig aufgeklärt worden. Warburg[1]) nimmt in einer Diskussion dieser Tatsachen an, dass die Oxydationsgeschwindigkeit der einzelnen Zellen unabhängig von der Sauerstoffkonzentration sei, und dass die scheinbar abweichenden Resultate — besonders bei niederen Metazoen — sich durch ungleiche Verteilung des Sauerstoffs im Zellmilieu erklären lassen, derart, dass ein Teil der Zellen den vorhandenen Sauerstoff bei beliebigem Druck mit konstanter Atmungsgrösse verzehrt und der übrige Teil der Zellen infolgedessen gar

1) Asher-Spiro, Ergebn. d. Physiol. Bd. 14 S. 263. 1914.

keinen erhält und nicht atmet. Er selbst fand bei verschiedenen Zellen eine weitgehende Unabhängigkeit der Oxydationsgrösse vom Sauerstoffdruck, zum Beispiel bei Gänseerythrocyten noch herab bis zu O_2-Drucken unter 5 mm Hg (= Luft von $^1/_{30}$ Atmosphäre). —

Die Abhängigkeit der Atmungsgrösse vom Sauerstoffdruck ist für das hier vorliegende Objekt besonders einfach zu untersuchen, weil die Atmung nicht am Sauerstoffverbrauch, sondern am Nitritverbrauch durch Titration festgestellt werden konnte. Flaschen von etwa 130 ccm Inhalt, die einen eingeschliffenen Rohransatz mit gutem Glashahn besassen, wurden in der Regel mit 10 oder 15 ccm Bakterienlösung beschickt und dann an der Wasserstrahlpumpe bis zu dem gewünschten Druck evakuiert. Um die Versuche miteinander vergleichen zu können, geschah das Auspumpen — unter Berücksichtigung des herrschenden Barometerdruckes — meist bis auf $^1/_2$, $^1/_5$, $^1/_{10}$ Atmosphäre. Die Gefässe wurden dann unter Vorsichtsmaassnahmen gegen Verschiebung der Hähne auf ein im Thermostaten befindliches Rad mit horizontaler Achse gebunden, während der Versuchszeit, die 4—7 Stunden betrug, in dauernder, ziemlich rascher Drehung gehalten — um die Flüssigkeit stets mit dem vorhandenen Luftdruck im Gleichgewicht zu erhalten —; am Schluss wurde mit einem kapillaren Steigrohr gemessen, ob der Druck nicht merklich zugenommen hatte. Tatsächlich war der Druck in allen Versuchen fast konstant geblieben, nicht nur wegen der gut schliessenden Hähne, sondern vor allem weil sich ja die Flaschen unter Wasser befanden. Es wurde ferner kontrolliert, ob das Drehen der Flaschen auch bei niedrigerem Druck zur Erzielung eines Gleichgewichts des Sauerstoffdruckes zwischen Luftraum und Flüssigkeit hinreichte: dies war der Fall. Denn zum Beispiel wurde in 5 ccm Bakterienflüssigkeit bei $^1/_5$ Atmosphäre genau halb soviel Sauerstoff verbraucht wie in 10 ccm in einer anderen Flasche bei demselben Druck. — Gummistopfen dürfen bei diesen Versuchen nicht verwandt und Glasschliff und Hähne nur äusserst schwach gefettet werden. Die Bakterien sind in längerer Zeit gegen derartige organische Verunreinigungen sehr empfindlich, und ausserdem wird die Titration fehlerhaft, wenn beim Einströmen der Luft am Schluss etwas Hahnfett in die Flüssigkeit mitgerissen wird.

Was nun den etwa gegen die Versuche zu erhebenden Einwand betrifft, dass neben dem Sauerstoffdruck auch der Stickstoffdruck so stark herabgesetzt worden ist, so ist (abgesehen von der Unwahr-

scheinlichkeit, dass überhaupt dem atmosphärischen Stickstoff irgendein Einfluss auf den Atmungsvorgang zukommt) darauf zu erwidern, dass sich dieser Einfluss dann bei Versuchen in reinem Sauerstoff noch stärker geltend machen müsste, da ja dann der Stickstoffdruck = 0, sonst aber $^1/_2$, $^1/_5$, $^1/_{10}$ Atmosphäre ist. Da sich aber die Atmung in reinem Sauerstoff von der in der Luft erheblich weniger unterscheidet als die Atmung bei $^1/_2$ Atmosphäre, so muss der Stickstoffmangel ohne Einfluss auf die Atmung sein.

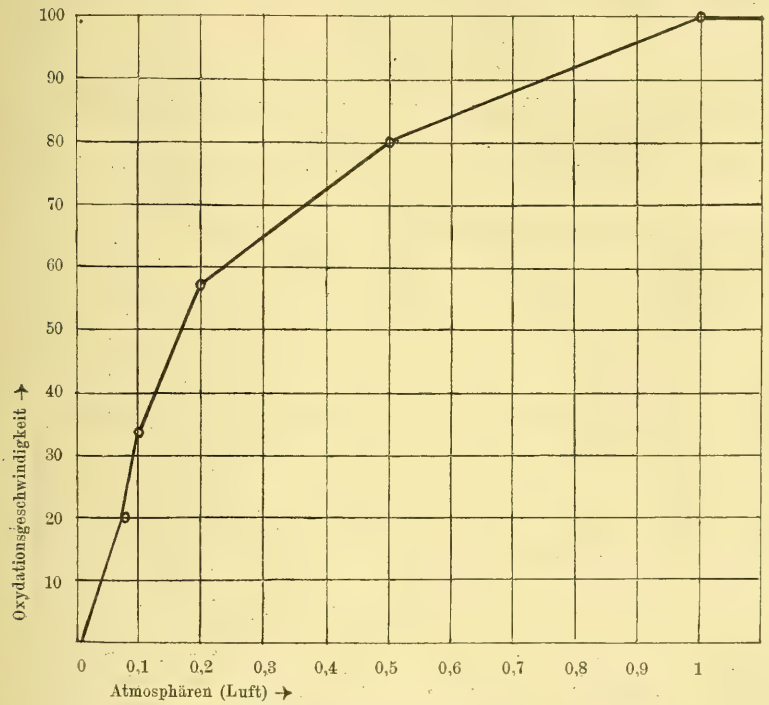


Fig. 9. Oxydationsgeschwindigkeit und Sauerstoffdruck.
(1 Atmosphäre Luft = O_2 160 mm Hg.)

Das übereinstimmende Ergebnis aller Versuche, die unter den beschriebenen Kautelen gemacht worden sind, ist aus der folgenden Tabelle VIII (und Fig. 9) zu ersehen. Die Atmung ist danach schon bei $^1/_2$ Atmosphäre um durchschnittlich 20 %, bei $^1/_5$ Atmosphäre um 43 %, bei $^1/_{10}$ Atmosphäre um 66 % und bei einem Versuch in $^1/_{12}$ Atmosphäre um 80 % herabgesetzt. Hierbei sind nur Versuche berücksichtigt, die unter ähnlichen Bedingungen der Nitritkonzentration und in nicht zu ver-

schieden langen Zeiten gemacht sind — das ist nach dem Folgenden von Wichtigkeit —, und zwar sind die in einer Horizontalreihe stehenden Zahlen der Tabelle das Ergebnis einer Versuchsserie. Die Durchschnittswerte sind auf der Fig. 9 als Kurve dargestellt. Man sieht den enormen Unterschied des Verhaltens gegen die oben erwähnten Vogelblutzellen. Während diese nach Warburg bei weniger als $^1/_{30}$ Atmosphäre den Sauerstoff noch normal veratmen, beträgt die Atmung der Nitratbakterien schon bei $^1/_{12}$ Atmosphäre nur ein Fünftel der Norm.

Tabelle VIII.

Prozentuale Herabsetzung der Atmungsgrösse gegen Luft.

Nr.	Anfängl. Nitritkonzentration in Prozent $NaNO_2$	Versuchsdauer Stunden	Sauerstoff	$^1/_2$ Atm.	$^1/_5$ Atm.	$^1/_{10}$ Atm.	$^1/_{12}$ Atm.
1	0,16	7	8	20	—	62	—
2	0,12	4½	16	—	—	—	—
3	0,11	7	—	23	39	76	—
4	0,14	7	—	—	46	—	—
5	0,12	3 × 3	—	15	—	63	—
6	0,10	4	—	21,5	—	—	—
7	—	4½	12	—	—	—	—
8	—	5½	8	—	—	—	—
9	0,12	5½	—	—	—	—	80
10	0,14	7	—	—	—	64	—
Durchschnitt			11	20	43	66	80

Die Zeiten der Versuche wurden wie bei allen durch Nitrittitration ausgeführten Messungen etwas länger als für Atmungsversuche gewählt, 4—7 Stunden. Das ist nötig, weil sonst die Ausschläge im Vergleich zu der Fehlergenauigkeit bei den zahlreichen Pipettierungen und Titrationen jedes einzelnen Versuchs zu klein sind. Diese kann leicht bei Vergleich zweier identisch angestellter Versuche Abweichungen bis zu 0,4 ccm $\frac{n}{100}$ Natriumthiosulfat ergeben, und daher sollten die Gesamtausschläge mindestens 8—10 ccm betragen, was in der Regel nur in solchen Zeiten möglich ist.

Es zeigt sich in der Tat, dass die Hemmungen in kurzen Zeiten und bei weniger stark wachsenden Kulturen meist etwas kleiner sind, wenn das auch wegen der erwähnten Umstände schwer genau zu belegen ist. Ein derartiger Versuch ist der unter Nr. 5 angeführte:

Hier wurden im Verlauf von im ganzen 9 Stunden dreimal je 5 ccm aus den Gefässen entnommen, nachdem jedesmal gegen 3 Stunden evakuiert war. Nach den ersten 3 Stunden betrug die Hemmung bei $^1/_2$ Atmosphäre 10 % (aber wegen der Kleinheit des Ausschlags nicht genau); nach den zweiten 3 Stunden Evakuation 14 %, nach den dritten (im ganzen) 16 %. Bei $^1/_{10}$ Atmosphäre ergab sich für die ersten 3 Stunden 53 % Hemmung, die zweite Titration fiel infolge eines Fehlers fort, bei der dritten ergab sich 60 % bzw. unter Berücksichtigung der nicht evakuierten Zeiten 63 % Hemmung. — Dies rührt offenbar daher, dass das Wachstum der Bakterien durch herabgesetzten Sauerstoffdruck stärker gehemmt wird als die Atmung. Wenngleich das aus dem Vorhergehenden infolge der Geringfügigkeit der Differenzen nicht genügend bewiesen erscheint, so ergibt sich doch derselbe Schluss aus einer Beobachtung, die man beim Vergleich durchlüfteter und nicht durchlüfteter Kulturen machen kann: in den durchlüfteten Kulturen erfolgt natürlich schon deshalb ein schnelleres Wachstum, weil in den nicht durchlüfteten wegen herabgesetzter Sauerstoffkonzentration die Atmung herabgesetzt oder in den untersten Schichten auch ganz sistiert ist. Wenn aber hierbei Wachstum und Atmung gleichmässig gehemmt wären, so müsste (natürlich ceteris paribus) nach einem gleich grossen Nitritumsatz, also nach Veratmung von gleichviel Sauerstoff, in beiden Fällen die gleiche Vermehrung der Bakterien eingetreten sein. Das ist aber durchaus nicht der Fall. Vielmehr enthält unter diesen Umständen die durchlüftete Kultur eine grössere Zahl atmender Bakterien — gemessen an der Atmungsgrösse bei Atmosphärendruck — als die nicht durchlüftete. Ja in letzterer sind bei dem angewandten Zuchtverfahren überhaupt nie so grosse Oxydationsgeschwindigkeiten zu erreichen, wie sie zum Beispiel auf Fig. 7 angegeben sind. Die Bakterien haben sich also bei Luftdruck nicht nur absolut, sondern auch relativ zum Nitritumsatz stärker vermehrt als bei herabgesetzter Sauerstoffkonzentration. Ob für diese Vermehrung Verringerung der Absterbegeschwindigkeit oder Steigerung der eigentlichen Wachstumsgeschwindigkeit massgebend ist, ist in diesem Fall nicht, wie bei der Veränderung der Nitratkonzentration, ermittelt worden.

Mit den hier gemachten Feststellungen wird die Tatsache verständlich, die Winogradsky mehrfach als auffallend erwähnt, dass die sonst bei flüssigen Bakterienkulturen als ausreichend anzusehende Luftversorgung in niedriger, unbewegter Flüssigkeitsschicht bei den

Nitrifikationserregern nicht zur Erzielung der Maximalleistung genügt. Dies erklärt sich nun, wie ich denke, daraus, dass das Nitratbakterium — und wahrscheinlich ebenso das Nitritbakterium, was ich noch nicht untersucht habe[1]) — im Gegensatz zu den gewöhnlichen aeroben Bakterien, die sich im ganzen wie die von Warburg untersuchten verhalten dürften, nicht nur auf das Fehlen des Sauerstoffs, sondern schon auf eine Herabsetzung des Partialdrucks mit Verringerung der Atmungs- und Wachstumsgeschwindigkeit reagiert. Wenn also sonst für eine aerobe Zucht schon maximale Sauerstoffversorgung dadurch gewährleistet wird, dass die Bodenschicht überhaupt noch einen messbaren Sauerstoffpartialdruck von beliebiger Kleinheit besitzt, so ist Atmung und Wachstum des Nitratbakteriums bereits messbar verkleinert, wenn die Bodenschicht mit Luft halbgesättigt ist! Die Atmung in reinem Sauerstoff ist nun, wie aus der Tabelle ersichtlich ist, ebenfalls in den angeführten Zeiten etwas herabgesetzt. Dabei sind die Versuche 1 und 2 ähnlich angestellt wie die eben beschriebenen: Aus wassergefüllten Flaschen wurde die Flüssigkeit durch Sauerstoff verdrängt; dann schnell die Bakterienflüssigkeit eingefüllt und einige Zeit Sauerstoff hindurchgeleitet, ehe die Flasche geschlossen und in den Thermostaten gebracht wurde. Dagegen wurden die Versuche 7 und 8 als Atmungsmessungen ausgeführt, wozu nebenstehendes Gefäss diente. Vor Anstellung der Versuche wird das mit dem Hahn versehene Ansatzrohr mit einem Gummischlauch verbunden, der durch den Thermostaten hindurchgeführt, und in den $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde lang Sauerstoff (aus einer Bombe) eingeleitet wird, der durch den geöffneten Hahn des Manometers wieder entweicht. Durch das gleichzeitige Schütteln des Gefässes wird auch die Flüssigkeit mit Sauerstoff gesättigt. Vor Versuchsbeginn wird erst der Gefässhahn geschlossen, kurz darauf der

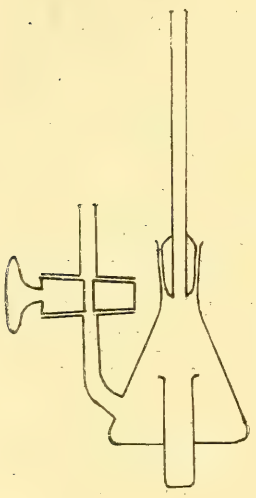


Fig. 10. Atmungsgläschen für Atmung in reinem Sauerstoff.

1) Anmerkung bei der Korrektur: Wie ich inzwischen festgestellt habe, wird die Atmung der Nitritbakterien bei Herabsetzung des Sauerstoffdruckes erst von $^1/_3$ Atmosphäre an, aber dann in ähnlicher Weise gehemmt, wie die der Nitratbakterien.

Manometerhahn. Diese Versuche zeigen nun, dass die Herabsetzung der Atmung in Sauerstoff gegenüber Luft erst im Verlauf einiger Stunden auftritt, während die Atmung anfangs gleich ist:

Versuch	Zeit	Kubikmillimeter O_2			
		2,5 ccm Bakterien in Luft	2,5 ccm Bakterien in Sauerstoff	Pro 1 Stunde	
				Luft	Sauerstoff
7	1 h	17	17	17	17
	4½ h	83	74	19	16
8	2 h 50′	92	92	32,5	32,5
	3 h 50′	127	125	35	33
	5 h 40′	195	179	37	30

Ob dies auf einer allmählichen Schädigung der Bakterien oder ebenfalls auf einer Abnahme der „Vermehrung" beruht, ist nicht festgestellt.

Die Herabsetzung der Atmung durch Verringerung der Sauerstoffkonzentration ist ein reversibeler Vorgang. Vergleicht man die Atmung vor der Evakuierung mit der Atmung nachher 1. in der nicht evakuierten Kontrollösung, 2. in der evakuiert gewesenen Lösung, so ist die Atmung in 2. im ganzen so gross geblieben wie in dem Vorversuche. Natürlich kann man nicht erwarten, dass sie ebenso gross ist wie in 1., denn das Wachstum ist stark herabgesetzt gewesen oder ganz ausgeblieben, und ob sie genau so gross oder nur fast so gross wie im Vorversuch ist, hängt von dem Nitratgehalt der Kultur ab, da dieser schon in der Kontrolle je nachdem eine Atmungsvermehrung, ein Stationärbleiben oder sogar ein Sinken der Atmungsgrösse hervorruft.

Beispiel für eine Kultur mit niedrigem Nitratgehalt. Versuch Nr. 9 der Tabelle. 2 ccm Bakterien zehren in 2 Stunden 50 Minuten zu Beginn des Evakuationsversuchs **76 cmm** O_2. Nach dem 5½ stündigen Evakuationsversuch zehren 2 ccm Bakterien der bei Luftdruck gewesenen Kontrolle in 2 Stunden 50 Minuten: **85 cmm** O_2; 2 ccm der bei 1/12 Atmosphäre gehaltenen Bakterienlösung, die **80 %** Atmungshemmung bei dieser Sauerstoffkonzentration zeigt, zehren **76 cmm** O_2. Übrigens zehren im fortgesetzten Atmungsvorversuch um dieselbe Zeit, das heisst 6 Stunden nach Beginn des Versuchs, 2 ccm Bakterien in den folgenden 2 Stunden 50 Minuten **90 cmm** O_2. Dass dies noch etwas mehr als die Atmung der in Luft gewesenen Bakterienlösung des Evakuationsversuchs ist, erklärt sich — abgesehen von der Fehlergenauigkeit — daraus, dass letztere zwischen beiden Versuchen einige Zeit bei Zimmertemperatur stand.

Versuche von Kapitel 10.

Wechselnder Sauerstoffdruck.

Nr.	Titr. Menge ccm	Darin Nitritgehalt in ca. $\frac{n}{100}$ Nath	Tab.: Umsätze in Nathiosulfat						Versuchsdauer
			Titer: 10 ccm = $\frac{n}{100}$ Kbichr.	Kontrolle	Sauerstoff	$^1/_2$ Atm.	$^1/_5$ Atm.	$^1/_{10}$ Atm.	
1	10	42,2	9,9	18,6	17,1	14,9	—	7,05	7h 10′
2	10	70,9	21,0[1])	27,9	23,3	—	—	—	4h 35′
3	10	31,6	10,1	10,9	—	8,4	6,65	2,6	7h
4	10	40,1	10,0	18,8	—	—	10,1	—	6h 45′
5 a	5	19,1	9,7	2,25	—	2,05	—	1,05	2h 50′
5 b	5	—	—	5,05	—	4,45	—	—	3h 20′
5 c	5	—	—	7,8	—	6,7	—	3,05	2h 40′
6	10	67,4	23,5[1])	21,4	—	16,8	—	—	4h
9	10	35,4	9,7	19,1	—	—	—	($^1/_{12}$ A.) 3,8	5h 25′
10	10	40,5	9,9	11,7	—	—	—	4,25	7h

11. Kapitel. Schädigungen durch Sauerstoff- und Nitritmangel.

Die zuletzt angeführten Versuche führen zu der Frage, wie sich die Bakterien der gänzlichen Abwesenheit von Sauerstoff gegenüber verhalten. Hier ergibt sich folgendes: Evakuiert man ein Gefäss mit Bakterien maximal an der Wasserstrahlpumpe — bis zu einem Druck von 8—15 mm Hg während 5—10 Minuten und lässt dann wieder Luft zu, so sind die Bakterien nur eben merklich oder auch gar nicht geschädigt: Es zeigen sich dann Atmungsherabsetzungen zwischen 0—10 %, die an der Fehlergrenze liegen. Lässt man das Vakuum längere Zeit bestehen, so sind die Schädigungen grösser, doch sind im ganzen die Resultate auf diese Weise schlecht reproduzierbar, weil ja erstens das Vakuum nicht vollkommen ist (der restierende Druck von $^1/_{50}$—$^1/_{100}$ Atmosphäre ist teils durch vorhandene Luft, teils durch Wasserdampf hervorgerufen) und auch nicht für eine Reihe von Stunden konstant bleibt. Es wurde deshalb entweder so verfahren, dass die Bakterienlösung in Warburg'sche Oxydationsröhrchen[2]) luftfrei eingefüllt wurde und darin in den Thermostaten gelegt wurde, damit die Bakterien selbst den vorhandenen Sauerstoff aufzehren: Das ist die schonendste Art der

1) $\frac{n}{200}$ Nath. benutzt.

2) Siehe Siebeck, a. a. O. Fig. 6.

Sauerstoffentziehung, doch ist der Eintritt des Sauerstoffmangels wegen der an sich langsamen und durch die Druckverringerung noch dauernd sinkenden Atmung dann auf $^1/_2$—1 Stunde unbestimmt. Oder aber zweitens wurde die Bakterienlösung in Gaswaschflaschen, die mit zwei Glashähnen versehen waren, gefüllt und dann durch diese ein Luftstrom, der durch alkalische Pyrrogallollösung perlte, mit einem Gummiballgebläse so lange im geschlossenen Kreise herumgepumpt, bis diese sich grün färbte, zum Zeichen, dass aller Sauerstoff aus dem System verschwunden war. Die Hähne der Gaswaschflasche wurden geschlossen und die Flasche in den Thermostaten gelegt.

Nach der „Erstickungsmethode" ergab sich zum Beispiel: Atmungsgrösse vor Beginn der Erstickung auf 2 ccm Bakterien in 3 Stunden 30 Minuten: 59 cmm O_2; 5 Stunden verschlossen im Thermostaten, wovon $3^1/_2$—4 Stunden Sauerstoffmangel geherrscht haben muss. Atmung nachher in 3 Stunden 30 Minuten: 42 cmm O_2. Dagegen eine mit Luft gehaltene Kontrolle in derselben Zeit 58 cmm O_2. Es ist also eine Schädigung von 30 % eingetreten.

Nach der Pyrrogallolmethode: Atmungsgrösse in einem Doppelversuch auf 2 ccm Bakterien vor der Sauerstoffentziehung in 3 Stunden 30 Minuten: 70 und 72 cmm O_2. Es werden währenddessen 1) 2 ccm Bakterien — mit Luft — auf Eis gelegt; 2) 2 ccm Bakterien, nach Sauerstoffentziehung, auf Eis; 3) 2 ccm Bakterien, nach Sauerstoffentziehung, in den Thermostaten von 35 ° C. gelegt. Nach dreistündiger Sauerstoffentziehung ergibt sich — im ganzen 4 Stunden nach Beginn des Vorversuchs —: in $3^1/_2$ Stunden 1. in der Eiskontrolle 77 cmm O_2; 2. in der bei 0 ° gehaltenen sauerstofffreien Probe: 72 cmm O_2; 3. in der im Thermostaten gehaltenen sauerstofffreien Probe: 50 cmm O_2. Also bei 0 ° ruft Sauerstoffmangel während 3 Stunden keine deutliche Schädigung hervor, bei 35 ° C. dagegen eine solche von 30 %. — Es wurden auch verschiedene Versuche nach beiden Methoden über erheblich längere Zeiten ausgedehnt. Doch muss ich auf eine Wiedergabe derselben verzichten, weil mir zur Zeit ihrer Anstellung die Bedeutung des Nitratgehalts für die Vermehrung der Bakterien noch nicht genau bekannt war. Infolgedessen ist die Wirkung, die dieser auf die „Atmungszunahme" der Kontrollen ausübt, nicht genügend berücksichtigt und die Ergebnisse sind nicht direkt vergleichbar. Nur das ergibt sich im allgemeinen, dass die Schädigung keineswegs proportional mit der Zeit zunimmt, sondern sehr viel langsamer.

Man kann sich fragen, ob die mitgeteilten „Atmungsherabsetzungen“ überhaupt als Schädigungen durch Sauerstoffmangel aufzufassen sind, wenn man bedenkt, dass das Wachstum selbstverständlich sistiert ist, das Absterben der Bakterien, ähnlich wie in den kohlensäurefreien Kulturen, aber doch jedenfalls weitergehen wird. Wird also der Abfall der Atmung vielleicht nur durch das mit normaler Geschwindigkeit fortdauernde Absterben, bei der Hemmung des Wachstums, bedingt? Da ist es lehrreich, die Wirkung des Nitritmangels mit der des Sauerstoffmangels zu vergleichen. Die „schädigende“ Wirkung des Nitritmangels ist erheblich kleiner als die des Sauerstoffmangels. Wenn man aus einer nitritfrei gewordenen Kultur Bakterienlösung entnimmt, zu einer Probe Nitrit hinzusetzt, die andere noch einige Zeit nitritfrei lässt, dann ebenfalls etwas Nitrit hinzugibt und beide Atmungsgrössen vergleicht, erhält man nicht immer gleiche Resultate; das liegt einmal an dem Nitratgehalt der Kulturen und dann jedenfalls an dem Umstand, dass ja auch schon die erste Probe eine Zeitlang nitritfrei gewesen ist. Und auch diese Wirkung scheint sich mit der Zeit abzuschwächen: zwischen zwei Proben, die zum Beispiel 20 und 30 Stunden lang nitritfrei waren, kann man im allgemeinen einen geringeren Atmungsunterschied erwarten als zwischen zweien, die 1 und 11 Stunden nitritfrei waren. Man kann sich aber nun unabhängig von dem wechselnden Nitratgehalt und den meist unbestimmten Zeiten des Beginns des Nitritschwundes überzeugen, dass der Sauerstoffmangel eine andere und stärkere Art Schädigung bedeutet als der Nitritmangel, wenn man, möglichst in längerer Zeit, vergleicht 1. als Vorversuch die Atmung einer nitritfrei gewordenen Kultur nach Zugabe des Nitrits, 2. die Atmung einer nitritfrei gebliebenen Probe derselben 15—20 Stunden später, 3. die Atmung einer sowohl nitritfrei wie sauerstofffrei gehaltenen Probe um diese Zeit. In diesem Fall ist die Abschwächung der Atmung von 3. stets erheblich grösser als die von 2.

Beispiele: I. Die Atmung einer nitritfreien Kultur, nach Nitritzugabe, beträgt auf 2 ccm für 6 Stunden 1. **122 cmm** O_2 — nach 20 Stunden geben 2 ccm derselben Kultur, die bei Thermostatentemperatur nitritfrei gehalten wurde, wiederum in 6 Stunden 2. **125 cmm** O_2; 2 ccm, die bei 0° nitritfrei gehalten waren, 2a) **114 cmm** O_2. Also alle drei praktisch dasselbe. Dagegen eine nitritfreie Probe (bei 35° C.), der der Sauerstoff gleichzeitig durch

Pyrrogallollösung entzogen war, ergibt in dieser Zeit 3. 68 cmm O_2, also **45 %** Herabsetzung.

II. Atmung einer nitritfrei gewordenen Kultur: 1. 2 ccm zehren nach Nitritzusatz in 3 Stunden 53 cmm O_2. 2. 2 ccm 16 Stunden lang nitritfrei gehaltene Bakterienlösung (die während dieser Zeit nur eine Druckabnahme von 5 mm am Manometer zeigte) gibt nach Nitritzusatz eine Sauerstoffzehrung von 41 cmm O_2 in 3 Stunden oder eine Abschwächung von **20—25 %**. 3. Nitritfreie Bakterienlösung, die maximal an der Wasserstrahlpumpe evakuiert wurde und während 16 Stunden sowohl nitritfrei wie sauerstofffrei gehalten war (Druckzunahme von 15 bis 80 mm Hg während dieser Zeit), gibt nach Nitritzusatz eine Sauerstoffzehrung von 24 cmm O_2 in 3 Stunden oder **55 %** Atmungsherabsetzung.

Mithin bedeutet der Sauerstoffmangel über die blosse Unmöglichkeit des Wachstums hinaus (die schon durch den Nitritmangel allein gegeben ist) eine weitergehende Schädigung. Auf der anderen Seite ist die Geringfügigkeit der Schädigung des Nitritmangels auffällig, wenn man sie mit dem Atmungsabfall in kohlensäurefreien Kulturen zusammenhält. Man muss daraus wohl schliessen, dass die Abwesenheit des Nitrits einen konservierenden Einfluss auf die einzelnen Bakterienindividuen ausübt, so dass dem Nitrit trotz seiner Unentbehrlichkeit als Nährstoff doch schon in für die Atmung optimaler Konzentration gleichzeitig eine spezifisch schädigende Wirkung auf die Bakterien zukäme, die dann in höherer Konzentration auch am Abfall der Atmung kenntlich wird.

Dass in Abwesenheit des Nitrits keine über die Fehlergrenze der Methode hinaus erkennbare Sauerstoffzehrung stattfindet, ist schon mehrfach erwähnt worden. Es gibt also keinen als Ersatz eintretenden Oxydationsvorgang, der auch nur annähernd an die Grösse der Nitritoxydation heranreicht. Und wie sollte das auch möglich sein? Selbst wenn man annimmt, die Bakterien könnten unter diesen Umständen einen Bruchteil ihrer Leibessubstanz zu Kohlensäure verbrennen, muss man sich erinnern, dass auf 100 Teile Sauerstoff, die für die Nitritoxydation verbraucht werden, nur höchstens zwei Teile für die Kohlensäureassimilation in Freiheit gesetzt werden. Nur ein kleiner Bruchteil dieses frei gemachten Sauerstoffs könnte aber bei der Oxydation von Reservekohlenstoffvorräten der Leibessubstanz wieder konsumiert werden.

12. Kapitel. Oxydationsgeschwindigkeit und H·-Ionenkonzentration.

Alle bisher beschriebenen Versuche — ausser denen mit zentrifugierten Bakterien — sind in der Winogradsky'schen Nährlösung vorgenommen. Diese stellt bezüglich H·-Ion ein ziemlich gutes Puffergemisch vor, dessen Reaktion sich durch aus der Luft aufgenommene Kohlensäure nur unwesentlich ändert, und deren Wasser-

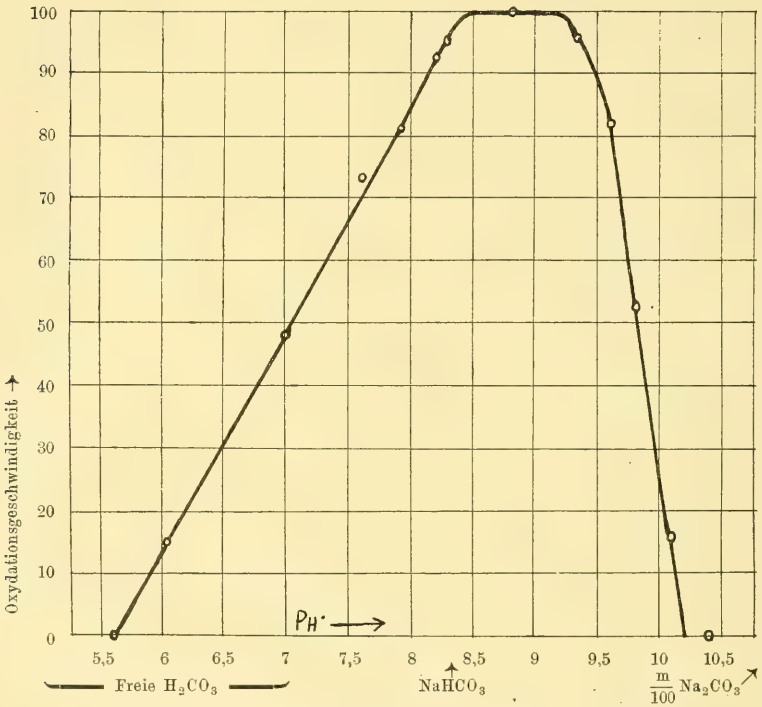


Fig. 11. Oxydationsgeschwindigkeit und H·-Konzentration. p_H· = Wasserstoffionenexponent.

stoffionenexponent p_H· (Sörensen) bei Benutzung von 1 g Na_2CO_3 (wasserfrei) und 0,5 g $KH_2PO_4 = 8{,}8$ (8,6—8,9) ist. Die Reaktion wurde nun nach beiden Seiten in zahlreichen Übergängen verschoben, durch Zufügung von $\frac{n}{10}$ HCl, bzw. $\frac{n}{10}$ NaOH. Nach Zufügung von HCl wurde stets Luft durch die Lösung geblasen, um die Kohlensäure auszutreiben.

Die H·-Ionenkonzentration wurde durch Vergleich mit Sörensenschen Standardlösungen[1]) festgelegt (für $p_H = 5{,}6—7{,}8$ Phosphatgemisch; 7,9—10 Boratgemisch; 10,1—12,1 Glykokollgemisch), unter Benutzung der Indikatoren: Methylrot, Neutralrot, Phenolphtaleïn, Thymolphtaleïn, Alizaringelb, Tropaeolin 0. Die Kurve Fig. 11 stellt das Resultat von vier Versuchsserien dar, in deren je zweien die Reaktion von $p_H = 8{,}8$ weiter nach der alkalischen und nach der sauren Seite verschoben wurde, in einem Umfang, bis die Atmung beiderseits 0 war. Die Punkte liegen recht genau auf einer Kurve. Die Versuche selbst sind im Anhang des Kapitels angegeben. Viele spätere (aus anderen Gründen ausgeführte) Bestimmungen haben gelehrt, dass die Atmungsgrösse sich zwischen $p_H = 8{,}3—8{,}4$ (Phenolphtaleïn: Spur rosa) und $p_H = 9{,}3$ (Thymolphtaleïn noch nicht, oder an der äussersten Grenze gefärbt) gar nicht ändert. Diese nicht sehr breite Zone stellt das Atmungsoptimum vor, nach beiden Seiten fällt die Atmung steil ab, nach der alkalischen aber noch steiler als nach der sauren. Überschreitet man auf der sauren Seite den Punkt, auf dem die Atmung 0 ist, um ein kleines Stück, etwa bis zu $p_H = 4{,}5$, so findet wieder eine beträchtliche kontinuierliche Sauerstoffzehrung statt. Diese beruht aber nicht mehr auf der Lebenstätigkeit der Bakterien, sondern auf der Spontanoxydation der salpetrigen Säure in saurer Lösung.

Die abgebildete Kurve enthält auch eine gewisse Erklärung der Tatsache, die Winogradsky sehr merkwürdig erschienen ist, dass die Nitratbakterien ausserstande sind, freie Kohlensäure direkt zu assimilieren, vielmehr auf die Gegenwart eines Karbonats in der Lösung angewiesen sind (während ein Monokarbonat ohne freie Kohlensäure auch nicht genügt). Das hängt, wie man sieht, nicht mit irgendwelchen Eigentümlichkeiten des Assimilationsvorganges zusammen, sondern mit dem Umstand, dass das Atmungsoptimum in ein Bereich fällt, das der Reaktion des $NaHCO_3$ bzw. eines Gemisches von viel $NaHCO_3$ und wenig Na_2CO_3 entspricht, denn p_H von $NaHCO_3$ ist, weitgehend unabhängig von der Konzentration, $= 8{,}4$, während 10 Teile $NaHCO_3$ (0,2 m) + 1 Teil Na_2CO_3 (0,2 m) $p_H = 9{,}15$ gibt[2]).

---

1) Asher-Spiro, Ergebn. d. Physiol. Bd. 12 S. 393. 1912.

2) Auerbach und Pick, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt Bd. 38 S. 254 und 256. 1911. — Vgl. Sörensen, Biochem. Zeitschr. Bd. 21

Bei der Reaktion freier Kohlensäure (p_H < 7) ist aber die Atmung so gesunken, dass schon aus diesem Grunde ein Wachstum unmöglich ist. Dagegen ist der Wachstumsstillstand in Abwesenheit freier Kohlensäure, wie schon in Kapitel 3 gezeigt wurde, nicht stets eine Folgeerscheinung des Atmungsabfalls in stärker alkalischer Lösung (bei der Reaktion von $\frac{n}{100}$-Na_2CO_3 ist die Atmung allerdings 0), sondern folgt unmittelbar, unabhängig von der Reaktionsverschiebung und Atmungsveränderung, aus dieser Abwesenheit.

Wenn es richtig ist, dass nur die $H^{\cdot}$-Ionenkonzentration dafür verantwortlich ist, dass Kohlensäure nicht ohne Karbonatgegenwart assimiliert werden kann, so muss offenbar auch Wachstum in Nährlösungen stattfinden können, die ohne Karbonat, aber von der Reaktion $p_H = 8{,}8$ hergestellt sind, wenn man ihnen gestattet, etwas Kohlensäure aus der Luft aufzunehmen. Das ist in der Tat der Fall. Ersetzt man das primäre durch das sekundäre Phosphat (eventuell unter Zugabe von ganz wenig NaOH) und lässt das Na_2CO_3 fort, so wachsen die Bakterien in dieser Lösung ebenso gut. Das ist auch nicht besonders merkwürdig. Es besagt ja nur, dass schon bei Spuren $NaHCO_3$, die sich durch Umsatz des Phosphats mit der Luftkohlensäure bilden, die Assimilation normal stattfindet. Winogradsky gibt allerdings an, dass er mit negativem Erfolg versucht habe, das Na_2CO_3 aus der empirisch gefundenen Nährlösung fortzulassen. Das beruht aber darauf, dass er das primäre Phosphat nicht durch das sekundäre ersetzt hat und die Reaktion infolgedessen für die Bakterien zu sauer wurde[1]).

Hier sei die Frage angeschlossen, ob der Konzentration des Karbonats bei konstant gehaltener $H^{\cdot}$-Ionenkonzentration ein Einfluss auf die Atmung zukommt. Diese Frage ist zu verneinen. In der Winogradsky'schen Nährlösung befindet sich 1 g wasserfreies Soda in 1 Liter = $\frac{m}{100}$-Na_2CO_3. Aus einer gelegentlichen Kohlensäurebestimmung einer alten Kultur ergab sich als CO_2-Gehalt derselben $\frac{m}{80}$. Die Konzentration des Karbonats wurde nun bei konstant erhaltenem $p_H = 8{,}8$ beträchtlich durch Zugabe einer konzentrierten

S. 188. 1909. — Oben S. 370 Anm. ist gezeigt, dass bei $p_H = 8{,}8$ $NaHCO_3$ ohne gelöste Kohlensäure nicht beständig ist. Ebensogut kann man sagen, dass bei dieser Reaktion auch Kohlensäure nicht ohne gleichzeitig anwesendes Karbonat existieren kann.

1) Zentralbl. f. Bakt. 2. Abt. Bd. 5 S. 335 f. 1899.

Lösung von $NaHCO_3 + Na_2CO_3$ $\left(\frac{NaHCO_3}{Na_2CO_3} = 20:1\right)$ erhöht. Dabei wurde die Atmung bei höheren Konzentrationen nicht durch Messung des Sauerstoffverbrauchs, sondern des Nitritumsatzes bestimmt, weil bei den Atmungsmessungen hohe Karbonatkonzentrationen Fehler geben.

Bei 0,15 m $NaHCO_3$ ist die Atmung noch unverändert. Bei 0,25 m ergibt sich eine Hemmung von 30 %, die der Salzhemmung bei ähnlicher osmotischer Konzentration entspricht. Anderseits wurde in der fast karbonatfreien Kultur die Atmung direkt und nach Zugabe von Karbonat bis zu etwa der gewöhnlichen Konzentration verglichen: die Atmung sowohl, wie das Wachstum — geprüft durch die Atmungsveränderung in 15 Stunden — waren gleich.

Versuche von Kapitel 12.

Verschiebung nach saurer Seite.

1. Benutzt je zwei Fünftel eines Gemisches von

1. 5 ccm Bakterienflüssigkeit + 0,5 ccm Wasser
2. 5 ccm „ + 0,6 ccm $\frac{n}{10}$-HCl
3. 5 ccm „ + 0,7 ccm $\frac{n}{10}$-HCl
4. 5 ccm „ + 0,9 ccm $\frac{n}{10}$-HCl

Der Rest für die p_H-Messung nach Sörensen verwandt.

	1.	2.	3.	4.
Gefunden p_H	8,8	8,2	7,9	7,0
Kubikmillimeter O_2 in 6h 40′	80	74	65	38
Verhältnis	100	93	81	48

2. Benutzt für Atmung und p_H-Messung je die Hälfte eines Gemisches von

1. 4 ccm Bakterien + 0,5 Wasser
2. 4 ccm „ + 0,4 $\frac{n}{10}$-HCl
3. 4 ccm „ + 0,6 $\frac{n}{10}$-HCl
4. 4 ccm „ + 0,75 $\frac{n}{10}$-HCl
5. 4 ccm „ + 0,8 $\frac{n}{10}$-HCl
6. 4 ccm „ + 0,9 $\frac{n}{10}$-HCl

	1.	2.	3.	4.	5.	6.
p_H	8,8	8,25	7,6	6,0	5,6	4,2
Kubikmillimeter O_2 in 5 h	71	67	52	10,5	0	80
Verhältnis	100	95	73	15	0	—

Zu 6.: Kontrolle mit durch Hitze abgetöteten Bakterien ergab dieselbe Sauerstoffzehrung bei dieser H·-Ionenkonzentration.

Verschiebung nach alkalischer Seite.

1. Benutzt je die Hälfte für Atmung und p_H-Messung:

1. 4 ccm Bakterienflüssigkeit
2. 4 ccm „ + 0,2 $\frac{n}{10}$-NaOH
3. 4 ccm „ + 0,3 $\frac{n}{10}$-NaOH
4. 4 ccm „ + 0,4 $\frac{n}{10}$-NaOH
5. 4 ccm „ + 0,5 $\frac{n}{10}$-NaOH

	1.	2.	3.	4.	5.
p_H	8,9	9,8	10,1	10,5	11,0
Kubikmillimeter O_2 in 3 h	84	47	13	1	0
Verhältnis	100	56	15,5	1	0

2. Benutzt je die Hälfte für Atmung und p_H-Messung:

1. 4 ccm Bakterienflüssigkeit
2. 4 ccm „ + 0,1 $\frac{n}{10}$-NaOH
3. 4 ccm „ + 0,15 $\frac{n}{10}$-NaOH
4. 4 ccm „ + 0,2 $\frac{n}{10}$-NaOH
5. 4 ccm „ + 0,3 $\frac{n}{10}$-NaOH
6. 4 ccm „ + 0,4 $\frac{n}{10}$-NaOH
7. 4 ccm „ + 0,5 $\frac{n}{10}$-NaOH

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
p_H	8,8	9,35	9,6	9,8	10,1	10,4	10,8
Kubikmillimeter O_2 in 5 h	71	68	58	37	11	0	0
Verhältnis	100	96	82	52	15,5	0	0

Karbonat. Atmungsmessung.

1. 2 ccm Bakterien (enthalten ca. $\frac{m}{80}$-$NaHCO_3$), geben in $2^1/_2$ h Kubikmillimeter O_2 34
2. 2 ccm Bakterien, Zusatz = $\frac{m}{20}$-$NaHCO_3$, geben in $2^1/_2$ h Kubikmillimeter O_2 32
3. 2 ccm Bakterien, Zusatz = $\frac{m}{20}$-$NaHCO_3$; im Einsatzrohr KOH, geben in $2^1/_2$ h Kubikmillimeter O_2 34

Nitrittitration.

1. 10 ccm Bakterienflüssigkeit + 3,4 ccm destilliertes Wasser
2. 10 ccm „ + 1,8 ccm $NaHCO_3$ (m) = 0,15 m
3. 10 ccm „ + 3,4 ccm $NaHCO_3$ (m) = 0,25 m

ergeben in 7 h einen Umsatz von ca. $\frac{n}{100}$-Natriumthiosulfat:

	1.	2.	3.
Kubikzentimeter Nath.	11,0	10,9	7,4
Hemmung in Prozent.	—	1	33

Karbonatfreie Kultur.

1. 2 ccm Bakterienflüssigkeit
2. 2 ccm „ nach Zusatz von $NaHCO_3 = \frac{m}{100}$ geben:

	Kubikzentimeter O_2	
	1.	2.
In 6 h 30′	120	124
15 h später in 1 h 30′	25	22

13. Kapitel.

Bedeutung der Salzlösung für Atmung und Wachstum.

In den vorigen Abschnitten ist nachgewiesen, dass Atmungs- und Wachstumsgrösse der Nitratbakterien in flüssigem Medium abhängig sind von den Konzentrationen O_2, NO'_2, NO'_3, OH' — gebunden an ein Alkalikation — und der Anwesenheit einer geringen Menge gelöster H_2CO_3. Wir fragen jetzt, ob dies die einzigen Faktoren sind, die ausser der Temperatur Atmungs- und Wachstumsgrösse der Bakterien bestimmen und sich alle Erscheinungen im Verlauf einer Bakterienzucht von der Beimpfung bis zum freiwilligen Stillstand daraus ableiten lassen. Hat die Nährlösung mithin nur die Bedeutung, die angegebenen Ionen und Moleküle in optimaler Konzentration zu enthalten, und spielen diejenigen Salze, die andere Ionen besitzen, nur die Rolle von Puffersubstanzen für die OH'-Konzentration? Diese Frage lässt sich — in ziemlich weiten Grenzen — bejahen. Die Prüfung besteht darin, dass es gelingt, die Bakterien in einer wässerigen Lösung zu züchten, in der sich, neben Spuren fremder Salze, ausschliesslich die angegebenen Ionen in optimaler Konzentration vorfinden. Impft man eine geringe Menge flüssige Bakterienkultur (0,5—2 ccm) in 100 ccm destilliertes Wasser, in dem 0,1 g $NaNO_2$ und 0,1 g $NaHCO_3$ gelöst ist, so wachsen die Bakterien darin längere Zeit ungefähr wie in einer gewöhnlichen Kultur. Eine solche Lösung muss, falls man nicht darauf verzichten will, sie durch Hitze zu sterilisieren, nachher vor der Beimpfung längere Zeit an der Luft stehen, weil sonst die Reaktion zu alkalisch wird. Bestimmt man die Atmung einer solchen Kultur einmal direkt und dann unter Hinzufügung des Salzgemisches in Konzentration der Nährlösung, so findet man keinen Unterschied. Aber nach einer gewissen Zeit wird das Wachstum dieser Kulturen in der Regel schlechter als in den Kontrollkulturen (besonders, wie mir schien, wenn man ziemlich viel Nitrit auf einmal hinzugibt), und selbst bei bester Durchlüftung kommt man nicht an die maximale Atmungsgrösse gewöhnlicher Kulturen heran. Impft man nun von dieser Kultur, die ja bei der Beimpfung zugleich eine gewisse Menge Salz erhielt, wieder in eine neue ebenso hergestellte, so ist das Wachstum im ganzen noch etwas mehr verzögert: so wurde zum Beispiel von einer ersten Kultur, bei der 5 ccm gewöhnliche Bakterienkultur in 100 ccm destilliertes Wasser + $NaHCO_3$ geimpft waren, in 28 Tagen

0,9 % Nitrit veratmet, was — bei wiederholter mehrtägiger Durchlüftung — schon deutlich weniger ist, als eine gewöhnliche Kultur unter gleichen Umständen umzusetzen imstande ist. 5 ccm dieser Kultur wurden in 50 ccm derselben Lösung abgeimpft und setzten in den ersten 28 Tagen nur etwa 0,5 % Nitrit um, nachher wieder mehr, etwa soviel wie die erste Kultur. Doch sei erwähnt, dass gelegentlich auch keine so grosse Verzögerung zu bemerken ist. So gediehen zwei Kulturen, die in 100 ccm $NaNO_2$ + $NaHCO_3$-Lösung mit nur 0,5 ccm gewöhnlicher Kultur geimpft waren, noch bis zu etwa 1,5 % $NaNO_2$, fast wie normale Kulturen (weiter wurden sie nicht verfolgt). Offenbar spielen hier Spuren von Salzen, die sich aus dem Glas lösen, durch Watte oder Glaswollefäden hineingelangen usw., schon eine gewisse Rolle, daneben aber auch jedenfalls die schlechtere Pufferung der Reaktion. Im ganzen aber nähern wir uns hier doch wohl der Grenze, wo die Salze als „Nährsalze" in Betracht kommen. Zu den oben genannten, Atmung und Wachstum bestimmenden Faktoren müssen also noch „Spuren von Salzen" (K; Mg; PO_4; SO_4; Cl) gerechnet werden. Dagegen spielen die Salze hier nicht die Rolle von Elektrolytgemischen, die im Sinn der antagonistischen Ionenwirkung von Bedeutung wären. Die Atmung bleibt bei beliebiger Veränderung sowohl der absoluten wie der relativen Konzentration von $Na^{\cdot}$, $K^{\cdot}$, $Mg^{\cdot\cdot}$ und ebenso auch von $Li^{\cdot}$ unverändert und verträgt ebenso eine beträchtliche Herabsetzung oder Erhöhung einzelner Anionenkonzentrationen bis zu der schon mehrfach erwähnten Grenze, die als „Salzhemmung" bezeichnet wurde und vielleicht ursächlich mit dem osmotischen Druck zusammenhängt.

Zusammenfassung.

Die Arbeit beschäftigt sich mit dem Stoffwechsel der einen der beiden von Winogradsky entdeckten Arten nitrifizierender Bodenbakterien, dem Nitratbildner.

Als Hauptresultate der einzelnen Kapitel seien folgende angeführt:

Kapitel 2. Durch Einhaltung der — im einzelnen später untersuchten — optimalen Konzentrationen der das Wachstum beeinflussenden Substanzen und guter Durchlüftung der Kulturen kann man in Flüssigkeitskulturen des Nitratbildners einen Umsatz von 4—5 g $NaNO_2$ auf 1 Liter in 24 Stunden erzielen, was weit über die früheren Ergebnisse hinausgeht.

Kapitel 3. Durch gleichzeitige Messung des Nitritverbrauchs und der Sauerstoffzehrung ergibt sich (in zehn Versuchen), dass der Stoffwechselvorgang fast genau der Gleichung $NaNO_2 + O = NaNO_3$ entspricht. Der im Durchschnitt der Versuche zu wenig gefundene Sauerstoff (gegen 2%) entspricht der aus der Assimilation der Kohlensäure zu berechnenden Sauerstoffproduktion.

Kapitel 4. Eine Kultur, die unter besonderen Kautelen in geschlossenem Glasgefäss gezüchtet und mit Luft versorgt wird, die konzentrierte H_2SO_4-, $KMnO_4$- und $NaHCO_3$-Lösungen passiert hat, wächst ebensogut wie an der Luft stehende Kulturen. Ihre Atmungsgrösse hat sich in 120 Stunden versiebzigfacht, was einem Stundenzuwachs von 3,5% entspricht, wie er auch sonst beobachtet wird. Mithin kommen flüchtige Substanzen aus der Luft für die Kohlenstoffernährung des Nitratbildners nicht in Betracht.

Dagegen findet kein Wachstum statt, wenn die gelöste Kohlensäure der Flüssigkeit durch Schütteln mit KOH im abgeschlossenen Raume entzogen wird. Das ist bisher noch nicht bewiesen worden, denn die von Winogradsky in ähnlicher Richtung angestellten Versuche nehmen nicht auf die Reaktionsverschiebung Bedacht, die unter diesen Umständen (ohne besonderen Kunstgriff) eintritt, und die für sich allein hinreicht, das Wachstum zu verhindern. Es zeigt sich jedoch, dass auch bei optimaler $H^{\cdot}$-Ionenkonzentration die Atmung der Kulturen bei Abwesenheit gelöster H_2CO_3 im Lauf einiger Stunden stark zurückgeht, während sie unter sonst identischen Bedingungen bei deren Anwesenheit durch Wachstum ansteigt.

Kapitel 5. Quantitative Bestimmungen des C-Zuwachses (nach dem Messinger'schen Verfahren) mit gleichzeitiger Bestimmung des gebildeten Nitrats ergeben, dass unter durchschnittlichen Zuchtbedingungen auf 135 Gewichtsteile oxydierten Stickstoff 1 Teil C assimiliert wird, wobei sich in vier Versuchen eine Schwankung von ca. 12% ergibt. (Der Nitritbildner gibt nach Winogradsky $N : C = 35$ bei gleicher Schwankung.) Die Ausnutzung der Oxydationsenergie für das C-Wachstum wird aber mit wachsendem Nitratgehalt schlechter. Dieser aus anderen Gründen vorauszusehende Schluss ergibt sich auch direkt aus zwei Bestimmungen von Kulturen mit niedrigem $NaNO_3$-Gehalt (bis zu 1,2%), bei denen der Quotient $N : C$ zu 97 und 106 gefunden wird.

Kapitel 6. Der scheinbar bedeutende Unterschied des Verhältnisses $\frac{\text{Atmung}}{\text{Wachstum}}$ bei Nitrit- uud Nitratbildner kommt gänzlich in Wegfall, wenn wir unter Zugrundelegung wahrscheinlicher — schematischer — Annahmen die Berechnung der Energieausnutzung der N-Oxydation für die C-Assimilation ausführen. Dann ergibt sich in beiden Fällen eine Energieausnutzung von ungefähr 5 %. Durch direkte Kalorimetrie wird dies Ergebnis in allgemeinen Zügen bestätigt (das heisst, soweit die Genauigkeit der Wärmemessung und die Sicherheit der thermochemischen Daten zulangt). — Während nach der Formel pro 1 Mol. oxydierten KNO_2 21,6 cal. gebildet werden müssten, wird im Mittel von vier möglichst genauen Versuchen ein um 5 % kleinerer Wert gefunden (zweimal 2,5 %, einmal 6 %, einmal 9 % kleiner). Es folgt daraus unter anderem, dass neben der Nitritoxydation und Kohlensäureassimilation keine energetisch in Betracht kommende Stoffwechselreaktion stattfindet.

Kapitel 7. Aus Messungen der Oxydationsgeschwindigkeit bei verschiedener Nitritkonzentration wird eine Kurve konstruiert, die ein starkes Ansteigen der Geschwindigkeit mit wachsender Nitritkonzentration bis zu etwa 0,05 % zeigt, dann ziemlich ebenen Verlauf — mit schwachem Optimum bei 0,1 % — bis zu etwa 0,3 %, und dann allmähliches Absinken, derart, dass bei 4 % die Atmung noch 26 % der Optimalatmung ist.

Kapitel 8. Bei Benutzung von Substanzen mit komplex gegebundenem NO_2 und organischen Nitrosoverbindungen statt $NaNO_2$ ist zwar gelegentlich eine Veratmung des NO_2 festzustellen; aber eine Analyse dieser Versuche führt zu dem Schluss, dass es sich jedesmal um Veratmung eines geringen dissoziierten Bruchteils handelt, so dass allgemein der Schluss erlaubt ist: es wird nur ionisiertes NO_2' veratmet. Das wird auch durch Versuche mit Salpetrigsäurereestern belegt, die so glatt veratmet werden wie Nitrite, aber in wässeriger Lösung auch ähnlich dissoziiert sind.

Kapitel 9. Vergleich des Einflusses wachsender Nitratkonzentration auf Atmung und Wachstum führt zu dem Schluss, dass in einem gewissen Konzentrationsbereich sich Atmung und Wachstum gegensinnig verhalten: während das Wachstum bei zunehmendem Nitratgehalt von geringer Konzentration an (sicherlich von etwa 0,8 %) dauernd nachlässt, steigt die Atmung mit zunehmendem

Nitratgehalt bis zu etwa 1,5 % an, fällt dann langsam wieder ab, so das sie bei 3 % ungefähr der Atmung bei 0,4 % gleich ist, und wird bei 5,4 % (0,6 m) etwa um 20 % gehemmt. Diese Hemmung ist keine spezifische Eigenschaft von NO_3', sondern wird von allen anderen Salzen bei ähnlicher osmotischer Konzentration in gleichem oder grösserem Umfang ausgeübt. Übrigens wird der ganze „Lebenslauf" einer durchlüfteten Kultur durch den Einfluss des zunehmenden Nitratgehalts eindeutig bestimmt.

Kapitel 10. Während die Atmung der meisten Zellen unabhängig von der Sauerstoffkonzentration ist, ist die Atmung des Nitratbildners in verdünnter Luft bei $^1/_2$ Atmosphäre schon 20 %, bei $^1/_5$ Atmosphäre 43 %, bei $^1/_{10}$ Atmosphäre 66 %, bei $^1/_{12}$ Atmosphäre 80 % gehemmt. Diese Hemmung ist reversibel. Auch in reinem Sauerstoff ist die Atmung, allerdings erst nach Verlauf einiger Stunden, um etwa 10 % verringert. Aus mehreren Umständen ergibt sich, dass das Wachstum bei verringertem Sauerstoffdruck noch stärker als die Atmung gehemmt werden muss.

Kapitel 11. Bei gänzlichem Fehlen von Sauerstoff während 3—4 Stunden bei höherer Temperatur wird die Atmung in der darauffolgenden Zeit um etwa 30 % verringert, während bei 0° in diesem Fall kein oder nur ein ganz geringfügiges Nachlassen bemerklich ist. Dieser Abfall der Atmung braucht für sich nicht als „Schädigung" angesprochen zu werden, da er auf normalem Absterben der Bakterien bei Ausbleiben des Wachstums beruhen könnte. Jedoch zeigt sich, dass Nitritmangel unter gleichen Umständen einen erheblich geringeren Atmungsabfall bedingt. Infolgedessen wird eine Kultur, die unter gleichzeitigem Nitrit- und Sauerstoffmangel steht, erheblich stärker geschädigt als eine solche, die nur unter Nitritmangel steht, was durch Versuche belegt wird.

Kapitel 12. Die Atmungskurve bei verschiedener H·-Ionenkonzentration zeigt ein schmales Optimum zwischen p_H (Exponent der C_H) = 8,3 und 9,3 und einen steilen Abfall nach beiden Seiten, der die Nullinie bei p_H = 5,6 und 10,3 erreicht. Die Lage des Optimums erklärt die bisher rätselhafte Tatsache, warum für die C-Assimilation ausser der Luftkohlensäure auch Karbonat erforderlich ist. Das ist mithin keine Eigentümlichkeit des Assimilationsvorganges, sondern der Atmung, deren Optimum mit p_H von $NaHCO_3$ = 8,4 zusammenfällt. Die Menge des Karbonats ist daher für Atmung und Wachstum auch völlig gleichgültig.

Kapitel 13. Für maximale Atmung und Wachstum der Kulturen sind bestimmte Konzentrationen O_2, NO'_2, NO'_3, OH' und Spuren von H_2CO_3 neben einem Alkalikation erforderlich. Die übrigen Salze der Nährlösung spielen überwiegend die Rolle von Puffersubstanzen für die H'-Konzentration. Erst bei weitgehender Verdünnung dieser fremden Salze ergibt sich eine Wachstumsverlangsamung, die zeigt, dass Spuren von ihnen als „Nährsalze“ erforderlich sind.

(Aus dem physiologischen Institute der deutschen Universität in Prag.)

Zur Frage nach der Wirkung der Delphininpräparate auf das Herz.

Von

R. H. Kahn.

(Mit 3 Textfiguren.)

Die Wirkungen, welche man mit Delphininpräparaten am Säugerherzen erzielt hat, sind sehr verschieden gewesen. Das hängt vermutlich damit zusammen, dass die einzelnen Untersucher je nach der Darstellungsart verschiedene Präparate unter dem Namen Delphinin zur Verwendung brachten. Auch die Resultate der letzten Untersuchungen, welche Hering[1]) durch Kisch[2]) mit von Merck gelieferten Präparaten „Delphininum amorph“ und „Delphininum purum crystallisatum“ hat anstellen lassen, weichen erheblich von den Resultaten älterer Autoren ab. In Anbetracht dieser Sachlage muss es natürlich zweckmässig erscheinen, alle bis dahin mit Delphininpräparaten am Herzen erzielten Befunde anzuführen und mit den eigenen zu vergleichen sowie auch die sonstigen, bei früheren Untersuchungen erhobenen Erscheinungen, namentlich jene, welche die Respiration betreffen, zu berücksichtigen. Denn es kann nicht förderlich sein, die Erscheinungen am Herzen bei einer experimentell ausgelösten Vergiftung des Säugers ganz gesondert zu betrachten.

Diese Vergleichung, ja auch die Erwähnung der vorliegenden neueren Untersuchungsergebnisse mit Delphininpräparaten wurde bei der in Hering's Institute ausgeführten Untersuchung unterlassen. Mit Unrecht, denn es handelt sich um Versuche mit einem ebenfalls

1) H. E. Hering, Über erregende Wirkungen des Kaliums auf das Säugetierherz. Pflüger's Arch. Bd. 161 S. 552. 1915.

2) B. Kisch, Über Wirkungen des Delphinins auf das Kalt- und Warmblüterherz. Festschr. d. Akad. f. prakt. Med. Köln 1915 S. 374.

von Merck gelieferten leicht löslichen Delphininpräparate, welches unter dem Namen Delphinin (Heyl), auch Delphocurarin, in den Handel kam. Die Herzwirkung dieses Präparates, welches nach den Angaben von G. Heyl in Darmstadt hergestellt, und von Lohmann[1]) im Hinblick auf seine curareartige Wirkung in muskelphysiologischer Hinsicht untersucht wurde, habe ich seinerzeit von Schiller[2]) am Frosch und Säuger prüfen lassen. Es stellte sich heraus, dass die Giftwirkung am Frosch und Kaninchen eine ganz charakteristische war. Sie verlief bezüglich des Herzens unter dem Bilde der peripheren Vaguslähmung. Am Herzen selbst konnte bei Fröschen durch die Inspektion, beim Kaninchen mittels Verzeichnung der Druckpulse aus der Karotis auch bei höheren Dosen keine Giftwirkung festgestellt werden. Beim Säuger folgte der intravenösen Injektion des Giftes eine leichte Abnahme der Pulsfrequenz, verbunden mit einer geringen Blutdrucksenkung. Beide Erscheinungen gingen nach wenigen Minuten wieder zurück. Sie sind vermutlich auf eine anfängliche zentrale Vagusreizung zu beziehen. Ob in der Folge stärkere derartige Wirkungen aufgetreten wären, lässt sich nicht aussagen, da sehr rasch infolge der Giftwirkung eine periphere Vaguslähmung eintrat. Sie dokumentierte sich am Frosch durch Unwirksamwerden der elektrischen Reizung der Medulla sowie des peripheren Vagusstammes, beim Kaninchen durch Wegfall der Vaguskomponente der Depressorreizung (Pulsverlangsamung) bei erhaltener Blutdrucksenkung sowie durch eine fortschreitende Abnahme der Wirkung faradischer Reizung des Halsvagus bis zur völligen Unwirksamkeit. Zugleich machte sich bei Frosch und Kaninchen die curareartige, von Lohmann untersuchte Giftwirkung bemerkbar. Die Erscheinungen der Vaguslähmung am Kaninchenherzen waren nach einer Dosis von 0,025 g Delphinin bereits ausgesprochen vorhanden, 0,075 g des Giftes lähmten die peripheren Vagusendigungen völlig.

Ich[3]) habe dann später solche Versuche am Hunde wiederholt

---

1) A. Lohmann, Untersuchungen über die Verwendbarkeit eines Delphininpräparates an Stelle des Curare in der muskelphysiologischen Technik. Pflüger's Arch. Bd. 92 S. 473. 1902.

2) V. Schiller, Über die physiologischen Wirkungen des Delphinins (Heyl). Arch. f. Anat. u. Physiol. (physiol. Abt.) 1904 S. 248.

3) R. H. Kahn, Das Delphocurarin (Heyl). Arch. intern. de Pharmacodynamie vol. 19 p. 57. 1908.

und die gleichen Resultate erhalten. Bei Verzeichnung des Aortendruckes mit dem Hg-Manometer aus der Karotis liess sich nach der Delphininvergiftung als wesentliche Erscheinung neben der peripheren Lähmung der quergestreiften Muskulatur eine mit der Grösse der Dosis zunehmende periphere Vaguslähmung nachweisen, welche schliesslich vollkommen wurde. Dazu waren pro Kilo Tier etwa 0,013 g Delphinin notwendig. Auch am Hunde trat anfänglich eine geringe Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung auf.

Die Wirkungen dieses Delphininpräparates sind ganz andere als jene des Präparates, mit welchem Kisch gearbeitet hat. Vermutlich handelt es sich in den beiden Fällen um verschiedene oder verschieden reine Substanzen, da ja die Darstellungsmethode eine andere gewesen sein dürfte. Daraus ergibt sich aber die Notwendigkeit, auf die verschiedene Wirkung der einzelnen Delphininpräparate hinzuweisen, welche in der Literatur festgestellt erscheint.

Kisch findet als Wirkung seines Präparates einerseits eine starke zentrale, bei grösseren Dosen daneben auch eine periphere Vaguserregung, anderseits eine Steigerung der heterotopen Reizbildungsfähigkeit im Herzen. Schliesslich kommt es nach grösseren Dosen auch zu einer Schädigung der Überleitung. Nichts von diesen Erscheinungen verursachte unser Präparat. Die Wirkung der sich möglicherweise ausbildenden zentralen Vaguserregung in unserem Falle wird sogleich durch die einsetzende periphere Vaguslähmung beseitigt.

Die periphere Vaguslähmung konstatierte auch seinerzeit Böhm[1]) bei Serck's Versuchen mit dem von ihm dargestellten Delphininpräparate. Kisch bezeichnet auf Grund der Versuche mit seinem Delphininpräparate diese Angabe Böhm's als irrtümlich. Er findet nämlich im Verlaufe der Vergiftung dauernd oder vorübergehend Auftreten von Kammerautomatie bei erhaltenem Vagus oder wenigstens sofortiges Auftreten derselben bei faradischer Vagusreizung. „Da, wie gesagt, die automatisch schlagende Kammer vom Vagus im allgemeinen nur wenig beeinflusst wird, das Herz aber im Laufe der Delphininvergiftung rückläufig oder dissoziiert schlägt, oder wenn dies nicht der Fall ist, schon eine Vagusreizung genügt, Kammerautomatie hervorzurufen, so wird, wenn lediglich die Blutdruckkurve

1) R. Böhm, Beiträge zur Kenntnis der Alkaloide der Stephanskörner. Arch. f. exper. Pathol. Bd. 5 S. 311. 1876.

verzeichnet wird, oft kein deutlicher Effekt zu sehen sein, auch wenn der gereizte Vagus auf die Vorhöfe so stark wirkt, dass dieselben stillstehen."

Dass in den Versuchen von Böhm das Herz zur Zeit der Vagusreizungen kammerautomatisch geschlagen hat, kann nicht als ausgeschlossen betrachtet werden. Wahrscheinlich ist es aber nicht. Der Umstand, dass die Pulsfrequenz in dem zahlenmässig angeführten Beispiele während der erfolglosen Vagusreizung nach Delphininvergiftung anstieg, spricht nicht für Kammerautomatie. Auch die Angabe Böhm's, dass die Erregbarkeit des Vagus allmählich verschwindet, spricht nicht für einen wirkungsverschleiernden Effekt von Kammerautomatie. In unseren Versuchen, welche ebenfalls das regelmässige Versagen der faradischen und zentralen Vagusreizung ergeben haben, handelt es sich bestimmt nicht um das Auftreten von Kammerautomatie. Abgesehen von der mit steigender Dosis ganz allmählich auftretenden Abschwächung der Vaguswirkung geht das aus neuen Versuchen hervor, welche ich zur Klarstellung der Frage mit unserem Präparate (von welchem ich einen Teil aufbewahrt hatte) an der Katze vorgenommen habe.

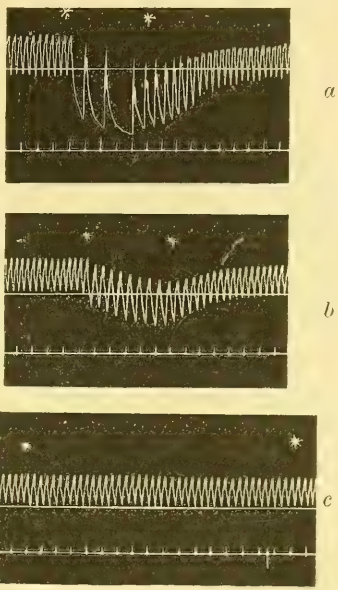


Fig. 1.

Bei der Katze wirkt das Delphininpräparat ebenso wie beim Hunde und Kaninchen. Trotzdem dasselbe, allerdings an dunklem, trockenem Orte durch 11 Jahre aufbewahrt worden war, hatte es nur eine geringe Einbusse an der curareartigen Wirkung erlitten. Alle anderen Wirkungen waren gleich der von Schiller seinerzeit beschriebenen, namentlich die periphere Vaguslähmung trat an der Katze prompt auf.

In Fig. 1 ist die Wirkung faradischer Vagusreizung am Halse (der andere Vagus ist erhalten) vor der intravenösen Injektion des Giftes (*a*), nach Injektion von 0,03 g Delphinin (*b*) und nach weiterer Anwendung von noch 0,0075 g Delphinin (*c*) zu sehen. Die Ver-

zeichnung des Aortendruckes erfolgte aus der Karotis mit dem Blutwellenzeichner von Gad, die Vagusreizung in allen Fällen mit gleicher Reizstärke. Die Kurven lassen die immer weiter schreitende periphere Vaguslähmung erkennen (Nervenreizung: *—*, Zeit in Sekunden).

Über das Verhalten des Herzens erfährt man natürlich aus den Karotispulsen nichts Sicheres. Wir reproduzieren daher das Resultat eines der an Katzen angestellten elektrokardiographischen Versuches von faradischer Vagusreizung nach Vergiftung mit unserem Delphininpräparate. Vor der Vergiftung wurde für die Vagusreizung eine Reizstärke ausgewählt, bei welcher es zu vollkommenem Herzkammerstillstande kam. Stets erschienen im Verlaufe desselben jene be-

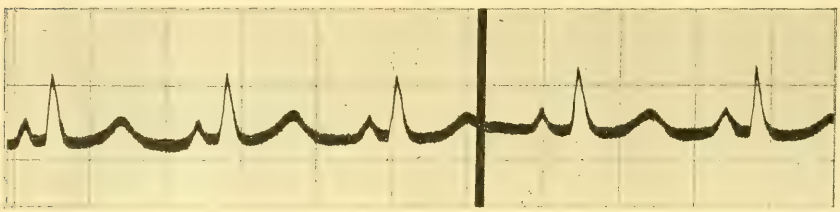


Fig. 2.

kannten, selten auftretenden grossen atypischen Ekg, welche das Zeichen der den Vagusstillstand durchbrechenden automatischen Kammerschläge sind[1]). Nach intravenöser Injektion von 0,03 g Delphinin war jede Vaguswirkung geschwunden. In diesem Stadium registrierte Ekg zeigen ausnahmslos Bilder, welche das Vorhandensein oder Auftreten von Kammerautomatie mit Sicherheit ausschliessen.

In Fig. 2 ist das Ekg einer Katze nach Injektion von 0,03 g Delphinin zu sehen[2]). Es ist insofern als normal zu bezeichnen,

1) Siehe: R. H. Kahn, Das Elektrokardiogramm. Ergebn. d. Physiol. Bd. 14 S. 140. 1914.

2) Die Figuren 2 und 3 sind Reproduktionen von genauen Zeichnungen nach den Originalaufnahmen. Wegen der einfacheren Reproduktionsmöglichkeit und der Schwierigkeit der Versendung der Originalfilms in jetziger Zeit wurde von Reproduktionen dieser abgesehen. Die Kurven sind in ein Koordinatensystem eingezeichnet, in welchem die Seite eines Quadrates in der Abszisse dem Zeitwerte von 0,2 Sekunden, in der Ordinate einer Spannung von 1 Millivolt entspricht.

als die Herzschläge supraventrikulär ausgelöst sind und sich keinerlei Anzeichen irgendeines abnormen Verhaltens der Herztätigkeit in der Kurve bemerkbar machen. Die Kurve zeigt auch noch zwei Herzschläge im Beginne der faradischen Reizung des rechten Halsvagus mit der gleichen Reizstärke wie vor der Injektion. Die Reizung begann in dem durch den senkrechten schwarzen Streifen in der Kurve markierten Zeitpunkte.

Fig. 3 zeigt einen Ausschnitt aus dem Verlaufe der Herztätigkeit während der Vagusreizung. Die Reizung verläuft ganz ergebnislos, eine Änderung in dem Wesen der Herztätigkeit ist nicht nachweisbar.

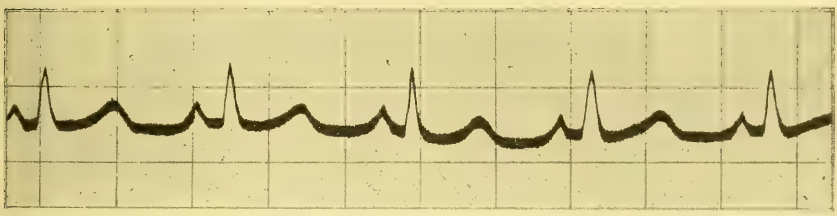


Fig. 3.

Da alle anderen drei Versuche bei oftmaliger Wiederholung der Einzelreizungen ganz das gleiche Resultat ergaben, kann man mit Sicherheit aussprechen, dass unser Delphinpräparat, wie wir es seinerzeit angegeben haben, tatsächlich eine Lähmung der peripheren Vagusendigungen im Herzen erzeugt.

Hiermit ist es auch wahrscheinlich gemacht, dass die alte Angabe von Böhm über die vaguslähmende Wirkung seines Präparates zu Recht besteht und nicht, wie Kisch meint, irrtümlich ist, da durch eingetretene Kammerautomatie die Vaguswirkung auf die Kammern unmöglich gemacht worden sei. Aus unseren Erörterungen geht offenbar hervor, dass die bisher unter dem Namen Delphinin zur Untersuchung gelangten, aus den Stephanskörnern dargestellten Präparate verschiedener Natur gewesen sind.

(Aus dem hygienischen Institut der Universität Leipzig.)

Zur Frage der Photoaktivität des Kaninchenblutes.

Von

Dr. **K. Hintze,** Privatdozent.

(Mit 1 Textfigur.)

Im Jahre 1905 trat V. Schläpfer[1]) in dieser Zeitschrift mit der Behauptung hervor, dass das Blut und gewisse Organe des Kaninchens die Fähigkeit besitzen, eine Art Lichtstrahlen auszusenden, die die photographische Platte in charakteristischer Weise verändern. Er nannte diese Fähigkeit Photoaktivität.

Das Blut von albinotischen Kaninchen besass diese Eigenschaft in bedeutend höherem Grade, als das von gefleckten und diffus dunkelbraunen Tieren mit pigmentierter Iris. Die Aktivität dauerte ca. 3 Tage, in welcher Zeit sie allmählich abnahm und erlosch. Wurde das Blut albinotischer Kaninchen vor dem Versuch 10 Stunden dem Sonnenlicht ausgesetzt, so war die Wirkung eine bedeutend stärkere, als die des nicht belichteten Blutes und liess sich ca. 6—8 Tage nachweisen, bis sie allmählich erlosch. Bei pigmentierten Tieren war unter denselben Bedingungen der Einfluss ein erheblich geringerer. Wurde inaktiviertes, sei es frisches oder belichtetes Blut, wiederum einer entsprechenden Sonnenbelichtung ausgesetzt, so trat wiederum Aktivität auf, die nach einiger Zeit wieder verschwand, durch nochmalige Belichtung sich aber wieder hervorrufen liess.

Wurden albinotische oder pigmentierte Kaninchen mit Cyanwasserstoffsäure vergiftet, oder das Blut 15 Minuten der Einwirkung des Gases ausgesetzt, so ging die Fähigkeit verloren und liess sich auch durch Sonnenbelichtung, entgegen dem sonstigen Verhalten, nicht

1) V. Schläpfer, Photoaktive Eigenschaften des Kaninchenblutes. Pflüger's Arch. Bd. 108. 1905.

wieder herstellen. Das Blut von Kaninchen, die mit Kal. chloric. (5 ccm einer 10 %igen Lösung in die Ohrvene) vergiftet wurden, hatte stets einen schwach positiven Einfluss.

Ein Versuch mit dem Blute von Rana tempor. fiel negativ aus.

Auch die Organe getöteter Tiere wirkten auf die Platte. Entweder wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet und dann die bluthaltigen Organe benutzt, oder sie wurden entblutet und der Körper $1^1/_2$ Stunden mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und dann erst die Organe verwandt. Die Wirkung der blutleeren Organe auf die Platte war eher intensiver, als die der blutreichen; Leber, Niere und Nebenniere wirkten am stärksten. Wurden die Organe 2 Tage im Dunkeln aufbewahrt und dann nochmals exponiert, so war die Wirkung sogar noch eine intensivere. Fäulnis-Leuchtbakterien sollen dabei nach Ansicht des Verfassers keine Rolle gespielt haben, denn als dieselben Organe nach 8 Tagen noch einmal exponiert wurden, erwiesen sie sich als negativ, obwohl jetzt deutliche Fäulnis vorhanden war.

Die Niere eines Tieres, das mit CNH vergiftet worden war, beeinflusste die Platte, während das Blut desselben Tieres ohne Wirkung war. Erfolgte die Vergiftung durch intravenöse Einverleibung von 10 ccm einer 10 %igen Lösung von $KClO_3$, so war neben dem Blut auch die Leber deutlich aktiv, während die Niere sich beinahe negativ verhielt.

Die Versuche wurden in der Weise angestellt, dass eine Petrischale mit Paraffin ausgegossen wurde. In diese wurde im Dunkelzimmer direkt aus der Ohrvene eine 1 mm dicke Blutschicht hineingetropft; auch die übrigen Prozeduren, Sektionen usw. wurden im Dunkelzimmer vorgenommen. Eine photographische Platte (Lumière Σ extra rapid) wurde in schwarzes Mattpapier eingewickelt, das einen dreieckigen Ausschnitt von 15 mm Kantenlänge besass und dann mit der lichtempfindlichen Seite auf die Blutschicht gelegt. Der Abstand des Blutes von der Platte betrug etwa 3—4 mm. Von den Organen wurden ca. 3 mm dicke Schnitte angefertigt und diese mosaikartig in die Paraffinschale gelegt. Serienversuche ergaben, dass eine Exposition von 16 Stunden das nötige Minimum war.

Eine Veränderung der photographischen Platte kann entstehen ausser durch Lichteinwirkung auch durch mechanische, thermische, elektrische und chemische Reize. Schläpfer hält die drei ersten Möglichkeiten für ausgeschlossen und zieht nur die chemische und

die Lichtwirkung in Betracht. Eine chemische Wirkung, wie sie von anderen Autoren für die Wirkung von bestimmten Metallen, von gewissen Papiersorten oder Holz verschiedener Art (hier durch aus den Harzen entweichende Gase) angenommen worden ist, glaubt er ebenfalls ablehnen zu können, so dass nur eine Lichtwirkung als Ursache übrig bleibt und man annehmen muss, „dass die durch das Blut erzeugte Veränderung der photographischen Platte auf dem Vermögen des Blutes beruht, Licht auszustrahlen."

Diese Eigenschaft des Blutes und auch gewisser Organe beruht nach Schläpfer „auf vitalen und postvitalen Oxydationsvorgängen, an denen sich höchst wahrscheinlich Körper aus der Gruppe des Lecithins vor allem beteiligen, die gleichsam den Kern (die molekuläre Integrität) darstellen, dessen Vorhandensein Photoaktivität verbürgt . . . Die Photoaktivität ist deshalb jedenfalls allgemein den Organismen eigentümlich. Die Photoaktivität wird zweifellos beeinflusst vom Sonnenlicht. Es ist nicht ausgeschlossen, dass dem Blut hier gleichsam die Rolle eines Lichtüberträgers zukommt, an der sich vor allem das Hämoglobin in bestimmtem Sinne beteiligen könnte." Mit diesen Worten fasst Schläpfer das Ergebnis seiner Untersuchungen zusammen.

Untersuchungen, die ich über die Lichtwirkung auf Blut anstellte, veranlassten mich, die Versuche Schläpfer's zu wiederholen. Dabei stellte sich in der Tat heraus, dass Kaninchenblut, in der von Schläpfer angegebenen Weise exponiert, eine Einwirkung auf die photographische Platte ausübt, und dass die so erhaltene Veränderung den von dem Autor der Arbeit beigefügten Abbildungen entspricht. Schläpfer sagt an einer Stelle seiner Arbeit wörtlich (S. 541): „Die mehrfach wiederholten Versuche ergaben stets ein Figur 4 entsprechendes Bild (Negativ Nr. 14). Wurde unter sonst gleichen Verhältnissen das Blut weggelassen oder durch Wasser ersetzt, so trat niemals eine ähnliche Wirkung ein." Auf der betreffenden Figur sieht man auf schwärzlichem Hintergrunde ein weisses Dreieck sich abheben, entsprechend dem dreieckigen Ausschnitt in dem schwarzen Papier, mit dem die Platte eingewickelt war. Durch diese Öffnung sollen die von dem Blute ausgehenden Strahlen auf die Platte eingewirkt haben[1]). Eine derartige weissliche Ver-

1) Es ist kaum möglich, seine Darstellung anders zu verstehen, als dass die Abbildung dem entspricht, was er auf der Platte gesehen hat, also dem

änderung erhielt ich ebenfalls auf der Platte, als ich das Blut eines albinotischen Kaninchens exponierte, so dass ich glaubte, Schläpfer's Angaben bestätigen zu können. Als Platte benutzte ich, da Lumière Σ extra rapid nicht mehr zu haben war, Lauff ultra rapid, ebenfalls eine recht empfindliche Trockenplatte. Als Entwickler diente eine Metol-Hydrochinon-Lösung.

Eine kurze Überlegung musste aber sagen, dass etwa vom Blut ausgehende Lichtenergie in diesem Falle ganz anders gewirkt haben müsse, als das sonst bei allen uns bekannten Ätherwellen der Fall ist: sie erzeugen durch Zersetzung der betreffenden Silberverbindung stets eine schwarze, niemals aber eine weisse Veränderung der Platte. Ich habe daraufhin eine ganze Reihe von Versuchen mit den verschiedensten Blutarten vom Menschen und von verschiedenen Tieren, von Organen, frisch und in getrockneter Form, und von verschiedenen Flüssigkeiten angestellt. Zunächst versuchte ich gewöhnliches Leitungswasser und siehe da, der Effekt war genau derselbe wie beim Blut. Wurde eine Platte, auf zwei Schälchen, von denen die eine Kaninchenblut, die andere Leitungswasser enthielt, mit der empfindlichen Seite nach unten gelegt, so erschien auf der Platte beim Entwickeln ein genaues Abbild der beiden Schälchen als weisser Fleck. Wurde die Platte in schwarzes Papier eingewickelt, das mit einem dreieckigen Loch versehen war, so bildete sich trotzdem das ganze Gefäss ab, nicht nur das Loch. Auch durch vollständig intaktes schwarzes Papier wirkte Blut und Wasser, je nach der Länge der Exposition, mehr oder weniger intensiv. Stets bildete sich das Gefäss als weisser Fleck auf der Platte ab, und zwar mit ziemlich scharfen Umrissen. Wurde zwischen beide Gefässe ein Kork gestellt, der die Gefässe überragte, so dass die Platte gewissermaassen frei über ihnen schwebte, so bildeten sich die Gefässe ebenfalls wiederum in derselben Weise ab, wenn auch weniger intensiv und mit mehr verschwommenen Umrissen. Das Blut, welches tagelang im Dunkelzimmer aufbewahrt wurde, behielt seine Wirksamkeit solange, bis es eingetrocknet war; ebenso die Organe. Von einer Kaninchenleber wurde die eine Hälfte

---

Negativ, um so mehr, als er in einer Anmerkung hinzusetzt: „Die Negative sind bedeutend deutlicher in allen Versuchen als die Positive, weshalb ich mich auf jene hiermit beziehe. Durch das doppelte Verfahren büsst das Bild stark an Schärfe ein.“ Eine direkte Aussprache über diesen sehr wesentlichen Punkt war leider nicht mehr möglich, da Schläpfer vor kurzem einem Morbus Addison erlegen ist.

zu Brei zerrieben, die andere getrocknet; der Brei wirkte wie Blut und Wasser, das Pulver war vollkommen indifferent. Eine Meerschweinchenleber wurde in derselben Weise behandelt mit genau derselben Wirkung. Wurde nun das trockene Pulver mit Leitungswasser wieder angefeuchtet, so verhielt es sich genau wie der Brei.

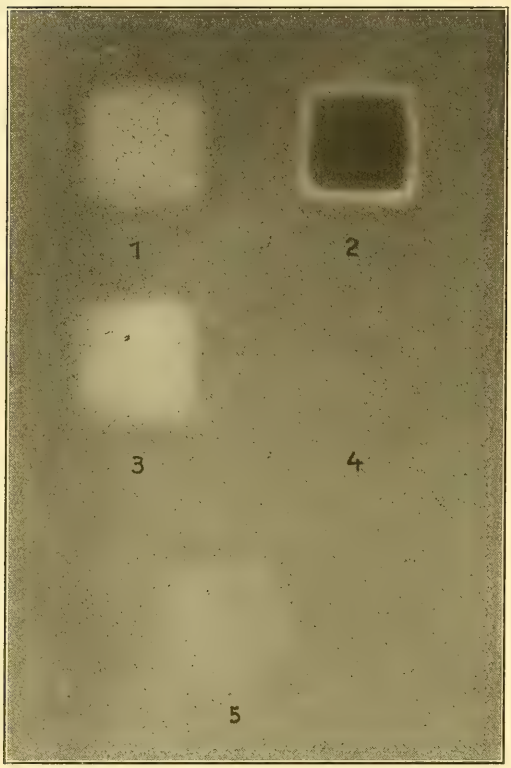


Fig. 1. Neg. *1* = Menschenblutgerinnsel (v. Wassermann!), *2* = 3%ige H_2O_2-Lösung, *3* = Wasser), *4* = Paraff. liqu., *5* = Meerschweinchenblutgerinnsel, 4 Tage alt, im Dunkelzimmer aufbewahrt.

Wurde das Experiment in der Weise angestellt, dass das die betreffenden Flüssigkeiten usw. enthaltende Gefäss so auf die Platte gestellt wurde, dass die lichtempfindliche Schicht durch den Boden des Glases von der Flüssigkeit getrennt war, so trat keine Veränderung ein. Paraffin und Paraff. liqu. waren ohne Einwirkung; Wasser mit Zusatz von H_2O_2 (3%) schwärzt im Gegensatz zu Blut, Wasser und Organbrei die Platte (s. Fig.).

Um es kurz zusammenzufassen: Kaninchenblut, sei es vom Albino oder dunklen Tier, Menschenblutgerinnsel (Überbleibsel vom Wassermann), Hammelblutkörperchen gewaschen, Hammelblutserum abzentrifugiert, Brei von verschiedenen Organen usw. haben dieselbe Wirkung auf die photographische Platte wie Wasser, d. h. sie rufen bei der Entwicklung einen weisslichen Fleck hervor, der ziemlich scharf die Umrisse des enthaltenden Gefässes wiedergibt (s. Fig.). Diese Veränderung tritt auch ein, wenn die Platte in schwarzes Papier gewickelt ist, welches beispielsweise die Strahlen einer sogenannten Radiumuhr (wie sie jetzt im Handel überall erhältlich sind)

nicht durchdringen liess, während dieselben Strahlen, wenn die Platte mit der Glasseite auf die Uhr gelegt wurde, so dass also zwei Glasschichten, das Uhrglas und die Plattenrückseite durchlaufen werden mussten, in ganz kurzer Zeit ein schwarzes Bild der Ziffern und der Zeiger hervorriefen. Die Wirkung des Blutes und des Breies dauerte mehrere Tage, nämlich solange, bis die betreffende Substanz vollständig eingetrocknet war, was bei Blut und Brei im kühlen Raum bekanntlich recht lange dauern kann. Während bei Lichteinwirkung das dadurch hervorgerufene schwarze Bild bei der Entwicklung in wenigen Minuten erscheint, muss man nach der Einwirkung von Blut usw. längere Zeit (10—15 Minuten) entwickeln, da erst dann durch die allmählich eintretende Schwärzung der Platte der hellere Fleck von der Umgebung sich abhebt. Auch darin scheint ein wesentlicher Unterschied gegenüber der Lichtwirkung zu bestehen.

Nach dem Ausgeführten kann es wohl kaum einem Zweifel unterliegen, dass die Einwirkung, welche Blut, Organe usw. auf die photographische Platte ausüben, nicht auf ausgestrahlte Lichtenergie zurückzuführen ist, sondern andere Ursachen haben muss. Nicht alle Ätherwellen beeinflussen die Platte; wenn sie es aber tun, so führen sie zu einer Reduktion des Bromsilbers. Selbst die uns bisher bekannten kürzesten Ätherwellen, die Röntgenstrahlen, deren Länge neuerdings auf 0,04—0,02 $\mu\mu$ berechnet worden ist, rufen bei ihrem Auftreffen auf die Platte eine derartige Zersetzung des Silbersalzes hervor, dass es bei der Entwicklung sich schwärzt. Gerade durch diese Veränderung gelang es, die Wellenlänge zu berechnen [1]). Dass es Lichtstrahlen gibt, welche in gerade umgekehrtem Sinne wirken, d. h. die Platte bei der Entwicklung entfärben, scheint bisher, soweit ich sehe, noch nicht erwiesen zu sein.

Wahrscheinlich handelt es sich bei der in Rede stehenden Einwirkung des Blutes und der Organe um den Einfluss der Feuchtigkeit. Denn nur solange die exponierten Substrate Wasser enthielten, wirkten sie, und zwar kann man sagen entsprechend ihrem Wassergehalt; je höher derselbe, je intensiver und schneller die Wirkung. Wenn Schläpfer erst nach 16 Stunden eine Wirkung erhielt, so liegt das wohl daran, dass er eine nur 1 mm dicke Blutschicht und ganz dünne Schnitte von Organen benutzte, die natürlich nicht so viel Feuchtigkeit verdunsten werden, als fünf- oder

1) Sommerfeld, Die neueren Fortschritte in der Physik der Röntgenstrahlen. Münchener med. Wochenschr. 1915 Nr. 42.

zehnmal so dicke Lagen. Wie die Veränderung auf der Platte zu erklären ist, darauf wollen wir uns hier nicht einlassen, um so weniger, da für die gewöhnliche Lichteinwirkung noch keine ganz einwandfreie Erklärung gegeben ist, die sich allgemeiner Anerkennung erfreut. Das ist Sache der Physiker und Chemiker. Hier genügt es festzustellen, dass eine Emission von Lichtstrahlen aus dem Blute und den Organen von Kaninchen im Sinne Schläpfers nicht festzustellen ist.

Es wäre in der Tat sehr interessant gewesen, wenn Schläpfer der Nachweis gelungen wäre, dass der tierische Organismus Licht in seinem Blut aufzuspeichern vermag, dass albinotische Individuen hierzu in höherem Maasse befähigt sind als pigmentierte, und dass beide Arten einen Teil desselben auch nach dem Verlassen des Körpers in Form von strahlender Energie wieder abzugeben vermögen. Dass eine Lichtresorption durch den Körper stattfindet, dürfen wir als sicher annehmen, und zwar wird dieselbe wahrscheinlich stattfinden je nach dem Maasse wie Licht dem Körper dargeboten wird und je nachdem es nach dem grösseren oder geringeren Pigmentgehalt des Individuums einzudringen vermag[1]). Wie diese Lichtenergie im Körper wirkt, darüber sind wir allerdings leider noch sehr mangelhaft unterrichtet. Jedoch ist kaum anzunehmen, dass diejenige Lichtenergie, welche nicht in Wärme umgesetzt wird, im Blut und in den Organen gleichsam in latenter Form liegen bleibt und nach Stunden und selbst Tagen in derselben Energieform wieder nach aussen abgegeben werden kann. Aller Wahrscheinlichkeit nach wird die absorbierte Lichtenergie, analog dem Verhalten der Pflanzen, auch im Tierkörper sofort zu Reduktions- und zum Teil auch wohl zu Oxydationsprozessen benutzt. Bei der Pflanze hört mit dem Erlöschen des Lichtes auch die CO_2-Spaltung auf; es ist kaum anzunehmen, dass der tierische Organismus sich prinzipiell anders verhalten sollte.

Wie ich sehe, haben die Schläpfer'schen Angaben schon angefangen, sich in die Literatur einzuschleichen, ohne dass anscheinend jemand sich die Mühe genommen hat, sie nachzuprüfen. Es schien mir daher an der Zeit, darauf hinzuweisen, dass hier aus irrigen Voraussetzungen irrige Schlussfolgerungen gezogen worden sind.

1) Vgl. K. Hintze, Welchen Einfluss hat das Tropenklima auf Angehörige der weissen Rasse? Arch. f. Tropenhygiene 1916 H. 4—6.

Über Hypnose bei Fischen.

Von

Alois Kreidl (Wien).

(Mit 1 Textfigur.)

Über die Hypnose bei Fischen liegen meines Wissens in der Literatur keine Angaben vor; dies ist um so merkwürdiger, als bekanntlich neben zahlreichen Vertretern verschiedener Klassen der Wirbeltiere auch solche einzelner Gruppen der Wirbellosen hypnotisiert werden können. Man sollte demnach vermuten, dass die Fische nicht hypnotisierbar sind oder meinen, dass von niemandem bisher der Versuch unternommen wurde, diese lebhaften Tiere wegen vermeintlicher Aussichtslosigkeit des Gelingens in Hypnose zu versetzen. Zu der letzteren Annahme wird man gedrängt, wenn man sich selbst mit dieser Frage beschäftigt und dabei die Erfahrung macht, dass die Fische nicht nur nicht schwer zu hypnotisieren sind, sondern dass manche von ihnen sogar als „klassische" Demonstrationsobjekte für die in Rede stehende Erscheinung bezeichnet werden können. Ich will nun im folgenden über einige diesbezügliche Beobachtungen in Kürze berichten und behalte mir vor, sobald sich die Verhältnisse für die Materialbeschaffung wieder etwas günstiger gestaltet haben werden, in Gemeinschaft mit Herrn Dr. J. Szymanski auf das Phänomen und auf dessen methodische Verwertung zurückzukommen.

Schon vor Jahren habe ich gelegentlich eines Aufenthaltes an der zoologischen Station in Triest verschiedene Exemplare von Scyllium canicula (in der Länge von 20—30 cm) des öftern hypnotisiert und solche Tiere mehrfach auch demonstriert. Die Hypnose geschah in der Art, dass ich die Tiere aus dem Wasser nahm und sie entweder auf dem Bassinrand in Rückenlage einige Zeit festhielt, bis sie in dieser Stellung regungslos liegen blieben oder indem ich sie frei in der Luft mit dem Kopf nach abwärts hängen liess, wodurch sie nach einer kurzen Periode lebhafter Bewegungen in einen Zustand völliger

Ruhe gerieten. In beiden Fällen war ein deutliches Absinken des Tonus zu bemerken.

Gelegentlich einer anderen Untersuchung an lebendem Fischmaterial habe ich nun jüngst die hypnotischen Experimente wieder aufgenommen, hauptsächlich um mich zu überzeugen, ob sich auch Knochenfische in Hypnose versetzen lassen. Mir standen bei dem jetzt herrschenden Mangel an lebenden Fischen nur zur Verfügung: Forellen (Salmo fario), Schleien (Tinca vulgaris), Goldfische (Carassius auratus) und Rotfedern (Scardinius erythrophthalmus). All die genannten Arten lassen sich, wie ich gleich vorausschicken will, sehr gut hypnotisieren, am besten jedoch die Forellen, die man als „klassische" Versuchsobjekte für Demonstrationszwecke bezeichnen kann. Auf diese beziehen sich die folgenden Ausführungen. Bemerken möchte ich noch, dass bei allen diesen Fischen die Hypnose dadurch erzielt wird, dass die Tiere in eine abnorme Lage, am besten in die Rückenlage gebracht und in dieser festgehalten werden. Bei dem besonderen Körperbau dieser Tiere kommt es dabei hauptsächlich darauf an, dass sie in dieser Lage eine entsprechende Unterstützung finden, da sie beim Umfallen alsbald aus der Hypnose aufwachen.

Bei der Forelle bin ich nun in der folgenden Weise vorgegangen: Eine Porzellanwanne, 33 cm lang, 25 cm breit und 6 cm tief, wird mit Wasser gefüllt und derart schief gestellt, dass im tieferstehenden Teil das Wasser bis zum Rande reicht. Der Fisch wird nun mit dem Rücken nach abwärts in das Wasser gebracht und der Länge nach an die Breitseite der Wanne angedrückt und durch einige Zeit festgehalten. (Die Tiere waren durchschnittlich ca. 20 cm lang.) Man bemerkt nun bald, dass bei dem Tier, das vor dem Umfallen durch die Wand der Wanne geschützt ist, der Tonus des Tieres, das sich eine Zeitlang gewehrt hat, nachlässt. Gibt man es nun in diesem Zustande frei, so bleibt es regungslos auf dem Rücken liegen (s. Fig. 1).

Forellen lassen sich in dieser Art gelegentlich schon in 10 Sekunden hypnotisieren. Dass es sich dabei nicht um eine Ermüdung oder Erstickungserscheinung (die Hypnose geschieht in nicht durchlüftetem Wasser) handelt, geht daraus hervor, dass die Zeit eine sehr kurze ist und dass der Fisch nach dem Erwachen aus der Hypnose ein anscheinend unverändertes Verhalten zeigt und sehr lebhafte Schwimmbewegungen ausführt. Die Dauer der Hypnose schwankt

bei den einzelnen Exemplaren; bei einer Temperatur des Wassers von 10° C. betrug sie in einem Falle etwas mehr als 1 Minute, in einem anderen dagegen bis 33 Minuten. Die Atmungsfrequenz ist dabei nicht wesentlich verändert.

Das Erwecken aus der Hypnose gelingt relativ leicht durch die Einwirkung mechanischer Reize (Klopfen auf den Tisch, auf die Wand der Wanne, Wassererschütterung); optische Reize sind unwirksam. Wenn man zum Beispiel das hypnotisierte Tier im Dunkelzimmer plötzlich mit einer 32-kerzigen Glühlampe belichtet, so ändert sich nichts im Verhalten des Tieres, auch die plötzliche Beschattung oder der wiederholte Wechsel von Licht und Schatten ändern nichts

Fig. 1.

am hypnotischen Zustand. Ebensowenig vermögen akustische Reize (kräftiges Zusammenschlagen der Hände, Glockensignale usw.) das Aufwachen der Tiere herbeizuführen. Was die chemischen Reize betrifft, so wurde bisher die Wirkung von Chinin und Äther einerseits und eines aus Tubifex und Fischfleisch hergestellten Presssaftes anderseits untersucht; die Reizapplikation geschah in der Art, dass der Reizstoff mittels einer Pipette direkt in der Nähe der Mundöffnung des Tieres in das Wasser eingebracht wurde. Bloss das Einträufeln von Äther verursacht eine Änderung in der Atemfrequenz und Aufwachen aus der Hypnose; in den beiden anderen Fällen waren die applizierten Reize wirkungslos.

Es ist hier nicht der Ort, auf die Frage nach den Beziehungen zwischen natürlichem und künstlichem Schlaf einzugehen und dies um so weniger, als über den Schlaf der Fische recht wenig bekannt

ist. Um so bemerkenswerter ist es nun, dass gewisse Fische Schlafstellungen einnehmen, die den Hypnosestellungen ähneln. Werner[1]) berichtet über solche Beobachtungen an Welsen (an dem am oberen Nil vorkommenden Panzerwels (Andersonia leptura) und dem nordamerikanischen Zwergwels (Amiurus nebulosus) und an zwei einheimischen Cobitiden (Misgurnus fossilis und Cobitis taenia). Diese Fische liegen gelegentlich regungslos am Rücken, dabei ist ihre Kiemendeckelbewegung oft so gering, dass man sie für tot halten könnte; auf eine leichte Berührung hin verschwinden sie in der Vegetation des Aquariums. Es ist nun nicht uninteressant, dass der Autor selbst die Frage aufwirft, ob nicht hier dieselbe Erscheinung vorliegt, die bei Eidechsen, Fröschen und Schlangen hervorzurufen ist, wenn man sie auf den Rücken legt und für kurze Zeit in dieser Lage festhält.

1) F. Werner, Über Schlafstellungen der Fische. Biol. Zentralbl. Jahrg. 31 Nr. 2 S. 41. 1911.

Die Lichtreaktion der Eiweisskörper.

Von

Fritz Schanz-Dresden.

(Hierzu Tafel XII—XVI.)

Das Licht wirkt auf die lebende Zelle als chemischer Reiz. Die Eiweisskörper in der Zelle sind photosensibel. Am besten ist dies zu erkennen an der Kristallinse des Auges. Diese absorbiert von Jugend auf sehr erheblich die nicht sichtbaren Lichtstrahlen. Diese Absorption nimmt während des Lebens beständig zu. Sie erstreckt sich auch auf einen Teil der blauen und violetten Strahlen. Die Linse erhält dadurch immer mehr eine bernsteingelbe Farbe. Anfang der fünfziger Jahre ist die Absorption so intensiv geworden, dass fast alles Ultraviolett und ein Teil von Blau und Violett von ihr verschluckt wird. Das ist eine erhebliche Lichtmenge. Wenn man in der Tiefebene mittelst eines Quarzspektrographen ein Spektrum des diffusen Himmelslichtes aufnimmt, so wird etwa die Hälfte dieses Spektrums von Strahlen erzeugt, die das Auge direkt nicht als Licht wahrzunehmen vermag (siehe Taf. XII Fig. 1). Diese Strahlen sind chemisch besonders wirksam. Worin besteht ihre Wirkung auf die Linse? In der Linse spielt sich während des ganzen Lebens ein Prozess ab, der darin besteht, dass sich im Kern derselben auf Kosten der leichter löslichen Eiweisskörper schwerer lösliche bilden. Die Altersweitsichtigkeit, die sich im Alter von 40—50 Jahren in jedem Auge feststellen lässt, ist bedingt durch jene Verhärtung des Linsenkerns. Am Ende des Lebens kommt es häufig zu Trübungen der Linse, zum grauen Star. Es ist dies der Ausgang jenes Prozesses. Auf der Naturforscherversammlung in Dresden 1907 habe ich zum ersten Mal darauf aufmerksam gemacht, dass es sich bei diesen Veränderungen um Wirkungen des Lichtes, vor allem der nicht direkt sichtbaren Strahlen handeln könne. Seit jener Zeit beschäftigen sich meine Arbeiten fast nur mit Aufgaben, die diese Frage klären sollen; sie haben jetzt zu Ergebnissen geführt, die über das Gebiet

der Ophthalmologie hinaus auch für die allgemeine Biologie von Interesse sein dürften. Es hat sich nämlich gezeigt, dass nicht nur die Eiweisskörper der Augenlinse, sondern auch andere Eiweisskörper in derselben Weise durch Licht Veränderungen erleiden. Überall in der belebten Natur lässt sich derselbe Prozess erkennen. Das Studium der Lichtwirkung auf die Augenlinse zeigt uns das biologische Grundgesetz über die Wirkung der strahlenden Energie auf die lebende Substanz. Die Linse war darum zu dieser Feststellung besonders geeignet, weil sie zellenarm, nerven- und gefässlos ist. Es fehlt deshalb jede Gegenreaktion des Gewebes auf den Lichtreiz. In ihr summiert sich der Lichtreiz durch das ganze Leben. In meiner Arbeit: „Die Wirkungen des Lichtes auf die lebende Substanz" (Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 161 und Münchn. med. Wochenschr. 1915 Nr. 19) habe ich ausführlicher klargelegt, wie ich zu diesen Ergebnissen gelangt bin. Ich bin jetzt daran gegangen, die Lichtreaktion der Eiweisskörper weiter zu verfolgen.

Zuerst wurden 30—40 Linsen aus Schweinsaugen mit sterilem Seesand in physiologischer Kochsalzlösung verrieben und so etwa 300 ccm Eiweisslösung hergestellt. Diese Lösung wurde absetzen lassen, filtriert und, um sie steril zu erhalten, noch durch einen Berkefeldfilter gesaugt. Bei allen Manipulationen wurde steril gearbeitet. Am Ende der Versuche wurde auf Sterilität geprüft und Versuche, bei denen diese nicht vorhanden war, wurden ausser Betracht gelassen. Von den so hergestellten Eiweisslösungen wurden Proben unter die Quarzlampe oder in das Sonnenlicht, Vergleichsproben dunkel gestellt. Nach verschiedenen Belichtungszeiten wurden diese Proben unter einander und mit den dunkelgestellten Proben verglichen. Zu diesem Vergleich wurden regelmässig zwei Reaktionen verwandt. Bei der einen wurden 5 ccm Eiweisslösung in Reagenzgläser pipettiert, dann wurde in allen Röhrchen gleichmässig gesättigte Ammoniumsulfatlösung zugesetzt und ermittelt, bei welcher Menge die erste Trübung nach dem Schütteln bestehen blieb, dann wurde allmählich allen Röhrchen gleichmässig weiter Ammoniumsulfat zugesetzt, bis auch im letzten ein hauchartiger Niederschlag aufgetreten war. An den verschieden starken Niederschlägen bei gleichem Ammoniumsulfatzusatz war die verschiedene Wirkung des Lichtes zu erkennen. Bei der zweiten Reaktion wurde in Reagenzröhrchen zu je 5 ccm Eiweisslösnng zunächst 1 ccm gesättigte Kochsalzlösung zugesetzt, dann gleichmässig mit einer feinen Pipette stark verdünnte

Essigsäure, bis im letzten Röhrchen eine hauchartige Trübung aufgetreten war. Auch hier ergaben die verschieden starken Trübungen bei gleichem Zusatz der Essigsäure den Anhalt über die durch das Licht veränderten Eiweissstoffe. Die Reaktionen verliefen immer ganz gleichmässig. In den belichteten Proben war der Niederschlag stets intensiver als in den unbelichteten, und er nahm mit der Belichtungszeit an Intensität zu. Die Reaktion war zu erzeugen mit dem Licht der Quarzlampe und mit Tageslicht. Beim Linseneiweiss bewirkt also das Licht regelmässig eine Zunahme der mittelst dieser Reaktionen ausfällbaren Substanz.

Um zu sehen, ob andere Eiweisskörper auf Licht ebenso reagieren wie das Linseneiweiss, wurden Lösungen von Eiereiweiss hergestellt. Die Versuche verliefen in gleicher Weise. Dann wurden die Eiweissstoffe des Blutes untersucht. Blutserum wurde 10—20 mal mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und durch den Berkefeldfilter gesaugt. Die Versuche wurden in der gleichen Weise wie mit Linsen- und Eiereiweiss ausgeführt. Ein grosser Teil der Versuche verlief genau so wie beim Linsen- und Eiereiweiss. Es fanden sich aber auch Sera, bei denen gerade die entgegengesetzte Wirkung auftrat. Statt der Zunahme der ausfüllbaren Substanz fand sich eine deutliche Abnahme derselben. Eine Veränderung in einem oder dem anderen Sinne war stets nachzuweisen. Es muss also Substanzen im Blutserum geben, die diesen Prozess in positivem und in negativem Sinne zu beeinflussen vermögen. Man musste annehmen, dass solche Stoffe mit der letzten Nahrungsaufnahme der Tiere in deren Blut gelangt waren. Um den Einfluss solcher unbekannter Faktoren zu studieren, war es nötig, mit Eiweisslösungen zu arbeiten, die möglichst konstant waren; es wurden wieder Eiereiweisslösungen zu den Versuchen verwandt.

Um möglichst rasch möglichst gleichmässige Lösungen davon herstellen zu können, wurden verschiedene Verfahren durchprobiert. Schliesslich wurde folgendes verwandt: 50 ccm Eiereiweiss wurde mit 950 ccm dest. Wassers, dem 20 g Kochsalz zugesetzt war, mittelst elektrisch angetriebenen Rührers 2—3 Stunden lang gerührt und die so erhaltene Lösung durch ein Faltenfilter filtriert. Bei allen Manipulationen wurden nur sterile Gefässe und Filter verwandt und auch sonst steril gearbeitet. Es ergaben sich ganz klare Lösungen, die während der Versuche steril blieben. Die Belichtungen wurden

vorgenommen in Reagenzröhren aus Quarz, Uviolglas und gewöhnlichem Glas bei Quarz- und Tageslicht.

Ein solcher Versuch sei hier geschildert:

Einundzwanzig grosse Uviolglasreagenzröhrchen wurden sterilisiert und mit je 15 ccm dieser Eiweisslösung gefüllt. In die ersten sieben Röhrchen kam, um sie mit den folgenden vergleichbar zu machen, noch 5 ccm dest. Wassers. In die zweiten sieben Röhrchen kam ausser den 15 ccm Eiweiss 5 ccm einer 1 %igen Kalilauge. Die letzten sieben Röhrchen erhielten ausser der gleichen Menge Eiweiss 5 ccm einer $^1/_4$ %igen Milchsäurelösung. Es waren also drei verschiedenartige Eiweisslösungen hergestellt worden, von diesen war die erste neutral, die zweite alkalisch, die dritte sauer. Von jeder Art wurde ein Röhrchen sofort in das Dunkle gestellt, die sechs anderen verschieden lang mittelst der Quarzlampe belichtet und dabei darauf geachtet, dass die Röhrchen in regelmässigen Zeitabschnitten an dem langgestreckten Brenner der Quarzlampe weiter gestellt wurden, damit eine möglichst gleichmässige Belichtung zustande kam. Ein zwischen die Röhrchen gelegtes Thermometer zeigte Temperaturen von 26—30° C. Nach 4, 8, 12, 18, 24, 32 Stunden wurde von jeder Probe ein Röhrchen entfernt und bis zum Abschluss des Versuches dunkel und kalt gestellt. Nach Beendigung der Belichtung wurden die Lösungen unter einander und mit den schon von Anfang an dunkel und kalt gestellten Proben verglichen. In den neutralen Proben hatte sich in den am längsten belichteten eine ganz geringe Gelbfärbung gebildet. Bei den alkalischen war eine deutliche, mit der Belichtungszeit stärker werdende Gelbfärbung und eine geringe Ausflockung in den am längsten belichteten sichtbar. In den sauren Lösungen kam es schon nach vierstündiger Belichtung zu einer leichten Trübung; die Trübung nahm mit der Belichtungszeit rasch zu, in den am längsten belichteten war ein dicker, flockiger Niederschlag aufgetreten. Eine Gelbfärbung war nie zu beobachten. Wurden die neutralen und alkalischen Lösungen mittelst den oben angegebenen Reaktionen verglichen, so fand sich in den neutralen Proben ganz regelmässig eine mit der Belichtungszeit wachsende Zunahme der ausfällbaren Substanz, während in den alkalischen Proben regelmässig eine Abnahme der ausfällbaren Substanz festzustellen war.

Bei weiteren Versuchen wurde die Belichtungszeit konstant gewählt und die Zusätze von Kalilauge und Milchsäure variiert.

Vier Röhrchen wurden mit 15 ccm Eiweisslösung beschickt. Das erste bekam noch 5 ccm dest. Wassers, das zweite 0,5 ccm einer 1 %igen Kalilauge und 4,5 ccm dest. Wassers, das dritte 2,0 ccm derselben Kalilauge und 3 ccm dest. Wassers, das vierte 5 ccm von dieser Kalilauge. Diese Proben wurden ins Licht und die gleichen Proben ins Dunkle gestellt. In gleicher Weise wurden Proben hergestellt, bei denen statt der Kalilauge $^1/_4$ %ige Milchsäurelösung zugesetzt wurde. Auch von diesen Proben wurde eine Serie in das Licht, eine Vergleichsserie in das Dunkle gestellt. Die Röhrchen wurden gleichmässig belichtet und am Ende der Belichtung vergleichsfähig gemacht. Bei dem Versuch mit Kalilauge wurde deshalb dem ersten Röhrchen 5,0 ccm derselben 1 %igen Kalilauge zugesetzt, dem zweiten 4,5 und dem dritten 3,0 ccm, das zweite erhielt 0,5, das dritte 2 und das vierte 5 ccm dest. Wassers. Alle Röhrchen enthielten also, als sie verglichen wurden, gleichmässig 15 ccm Eiweiss, 5 ccm Kalilauge und 5 ccm dest. Wassers. In den Milchsäureröhrchen wurden die Proben in der gleichen Weise vergleichbar gemacht.

Wurden die Belichtungen in Reagenzröhren aus gewöhnlichem Glas ausgeführt, so sah man in den alkalischen Proben eine leichte Gelbfärbung, die mit dem höheren Alkalizusatz während der Belichtung stärker wurde; in den sauren Proben bildete sich ein leichter grauer Schleier, der ebenfalls mit dem höheren Säuregehalt während der Belichtung zunahm. Wurde die Belichtung in Uviolgläsern und Quarzgläsern vorgenommen, so kam es in den alkalischen Proben zu stärkerer Gelbfärbung und in den mit dem höheren Alkaligehalt belichteten zu einer leichten Ausflockung; in den sauren Proben kam es zu deutlicherer Ausflockung und in denen mit dem höheren Säuregehalt zu dicken, flockigen Niederschlägen. Eine Gelbfärbung der Lösung trat nicht ein. Wurden die in Glasröhren belichteten Proben mittelst der oben angegebenen Reaktionen verglichen, so ergab sich in den alkalischen Lösungen stets eine deutliche Abnahme, in den sauren eine deutliche Zunahme der ausfällbaren Substanz.

Um mit möglichst reinen Eiweisslösungen zu arbeiten, wurde auch dialysiertes Eiweiss zu solchen Versuchen verwandt. Herr Dr. Wegelin hat im Institut für Elektrochemie an der hiesigen Technischen Hochschule mittelst eines besonderen, von ihm konstruierten Apparates Eiweisslösungen bis zur Chlorfreiheit dialysiert. Damit wurde folgender Versuch ausgeführt:

Sieben Uviolglasröhrchen wurden mit 15 ccm Eiweisslösung beschickt, und um diese Proben mit den folgenden vergleichbar zu machen, wurde noch 5 ccm dest. Wasser zugesetzt. Dem übrigen Eiweiss wurden 2 % Kochsalz zugesetzt und davon wieder sieben Röhrchen mit 15 ccm und 5 ccm dest. Wassers gefüllt. Weitere sieben Röhrchen erhielten ausser den 15 ccm kochsalzhaltigem Eiweiss je 5 ccm einer 1 %igen Kalilauge, und die letzten sieben Röhrchen die gleiche Eiweissmenge mit 5 ccm einer ¼ %igen Milchsäurelösung. Von jeder Probe wurde ein Röhrchen sofort dunkel und kalt gestellt, die anderen sechs möglichst gleichmässig mit der Quarzlampe belichtet. Nach 4, 8, 12, 18, 24, 32 Stunden Belichtung wurde je ein Röhrchen kalt und dunkel gestellt. Nach beendeter Belichtung wurden sie untereinander und mit den Dunkelproben verglichen. In den Proben mit reinem dialysiertem Eiweiss und denjenigen, denen nur 2 % Kochsalz zugesetzt war, sah man in den am längsten belichteten eine ganz geringe Gelbfärbung. In den alkalischen war die Gelbfärbung sehr ausgesprochen und in den am längsten belichteten eine ganz geringe, farblose Ausflockung eingetreten. In den sauren Proben waren dicke weisse Niederschläge aufgetreten, die mit steigender Belichtungszeit an Dichte zunahmen.

Auf Taf. XIII zeigt Fig. 1 die Veränderung des reinen dialysierten Eiweisses bei Zusatz von gleichen Mengen Ammoniumsulfat. Fig. 2 zeigt die Veränderungen des dialysierten Eiweisses, dem 2 % Kochsalz zugesetzt war. Die ausfällbare Substanz hatte also in beiden Fällen zugenommen. Taf. XIV Fig. 1 zeigt dieselbe Reaktion bei der mit Kalilauge versetzten Probe. Die ausfällbare Substanz hatte mit wachsender Belichtungszeit abgenommen. Fig. 2 zeigt die Veränderung der Eiweisskörper in der sauren Lösung ohne Zusatz eines Reagenz. Dicke weisse Flocken haben sich gebildet, mit wachsender Belichtungszeit haben sie zugenommen. Die an den Röhrchen befestigten Zahlen bezeichnen die Belichtungsstunden.

Es war nun festzustellen, wie weit die Temperatur den Prozess beeinflusst. Zahlreiche Belichtungen wurden im Sommer auf dem Dach vorgenommen. Proben, die an einem Tag auf das Dach gestellt wurden, zeigten schon am nächsten Abend sehr deutliche Reaktionen. Im Herbst wurden die Reaktionen schwächer und hörten, als es kälter wurde, auch an sonnigen Tagen so gut wie ganz auf. Es musste wieder mit der Quarzlampe gearbeitet werden. Schon dieses Verhalten legte es nahe, dass die Wärme einen Ein-

fluss auf den Ablauf der Reaktion hat. Um diesen zu klären, wurde folgender Versuch gemacht:

Zwei gleiche Blechgefässe wurden in einem kühlen Raum unterhalb der Quarzlampe so aufgestellt, dass sie in gleicher Weise belichtet wurden. In jedem Gefäss befanden sich zwei Blechröhren, die mit seitlichen Öffnungen so versehen waren, dass aus dem Gefäss das Wasser, aber kein Licht von der Quarzlampe eindringen konnte. Beide Blechgefässe wurden mit Wasser gefüllt. In dem einen wurde das Wasser gekühlt, die Temperatur schwankte zwischen 5 und 10°. In dem anderen wurde dieselbe auf 38—40° gehalten. Zu diesem Versuch wurden acht Uviolglasröhrchen mit je 15 ccm Eiweisslösung beschickt. Vier Röhrchen erhielten noch je 5 ccm 1 %iger Kalilauge, die anderen vier je 5 ccm 1/4 %ige Milchsäurelösung. In jedem Blechgefäss wurden in den Blechröhren je eine saure und eine alkalische Eiweissprobe dunkel gestellt und daneben gleiche Proben symmetrisch zur Lampe ins Licht gelegt. In dem kalt gehaltenen Gefäss zeigten die Proben (belichtet und unbelichtet) nach 18 Stunden Belichtung nur geringe Unterschiede. In dem warm gehaltenen Gefäss zeigten alle Proben unter sich und gegenüber den kalt gehaltenen sehr erhebliche Differenzen. Bei den belichteten waren diese wesentlich grösser als bei den dunkel gestellten. Dieser Versuch zeigt, dass die Wärme die Eiweisskörper in alkalischen und sauren Lösungen beeinflusst.

Um den Einfluss der Temperatur weiter zu klären, wurden sieben Röhrchen mit 15 ccm Eiweiss und 5 ccm dest. Wassers beschickt. Sieben Röhrchen erhielten 15 ccm von derselben Eiweisslösung und 5 ccm 1 %ige Kalilauge. Weitere sieben Röhrchen wurden mit 15 ccm Eiweiss und 5 ccm 1/4 %iger Milchsäurelösung gefüllt. Von jeder Sorte wurde ein Röhrchen sofort in dem Eisschrank dunkel gestellt, die anderen sechs in einem Wärmschrank bei 45° untergebracht. Jeden Tag wurde von jeder Probe ein Röhrchen aus dem Wärmeschrank genommen und in dem Eisschrank dunkel und kalt gestellt. Am Ende des Versuchs zeigten die neutralen Eiweisslösungen in ihrem Aussehen keine Veränderungen, in den alkalischen fand sich zunehmend eine geringe Gelbfärbung und geringe Ausflockung, in den sauren fand sich zunehmende stärkere Ausflockung. Wurden die Proben mittelst der oben angegebenen Reaktionen verglichen, so ergab sich in den neutralen keine Veränderung, bei den alkalischen eine Verminderung, bei den sauren eine

Zunahme der ausfällbaren Substanz. Die erhöhte Temperatur (45°) hatte also in den neutralen Eiweisskörpern innerhalb 6 Tage keine Veränderung erzeugt, wohl aber in den alkalischen und sauren; in den ersteren hatte bei den oben angegebenen Reaktionen die ausfällbare Substanz ab-, bei den letzteren zugenommen. Von demselben Eiweiss waren ganz gleich behandelte Proben auch dem Tageslicht ausgesetzt; von diesen zeigten die neutralen eine deutliche Zunahme der ausfällbaren Substanz, die alkalischen und sauren waren in demselben Sinne wie durch die Wärme verändert. An den neutralen Eiweissproben hatte die Prüfung Unterschiede zwischen der Licht- und Wärmewirkung ergeben.

Es kam nun darauf an, für die alkalischen und sauren den Nachweis zu erbringen, dass sowohl das Licht wie die Wärme an den beobachteten Veränderungen beteiligt sind. Auch dies liess sich leicht ermitteln. Es wurden in derselben Weise alkalische und saure Eiweissproben hergestellt und in Quarz, Uviolglas- und gewöhnlichen Glasröhrchen gleichzeitig dem Licht der Quarzlampe ausgesetzt. Die Quarzlampe sendet verhältnismässig wenig Wärmestrahlen aus. Ein zwischen die Röhrchen gehängtes Thermometer zeigte Temperaturen von 26—30°. Die Röhrchen wurden in gleichen Zeitabschnitten umgestellt, so dass alle in der Belichtungszeit an dem langgestreckten Brenner der Quarzlampe vorbeiwanderten. Die Proben waren bei dem Versuch also gleicher Erwärmung ausgesetzt, während das Licht in seiner Intensität wesentlich verschieden war. Auf das Eiweiss in den Quarzröhrchen wirkte das ganze Licht der Quarzlampe, in den Uviolglasröhrchen war das Licht um die Menge vermindert, die das Uviolglas absorbiert, und im Glasrohr war das Licht noch weiter vermindert, da das gewöhnliche Glas vom Quarzlicht noch mehr absorbiert als Uviolglas. Taf. XII Fig. 2 gibt die Spektren der drei verschiedenen Lichtarten, die bei dem Versuch auf die Eiweisslösungen eingewirkt haben. Das Licht, das in den Quarzröhren gewirkt hatte, zeigt ein Spektrum bis etwa λ 220 $\mu\mu$, dasjenige, das in den Uviolglasröhren gewirkt hatte, hatte ein Spektrum, das bis etwa λ 290 $\mu\mu$ reicht, und in den Glasröhren hatte Licht bis etwa λ 300 $\mu\mu$ auf die Eiweisslösungen eingewirkt. Die Temperatur war bei diesem Versuch in allen Röhrchen gleich. Er ergab sehr erhebliche Unterschiede in den Veränderungen der Eiweisskörper. In den Uviolglasröhren waren die Veränderungen wesentlich stärker als in den Glasröhren, und in den Quarzröhren ganz besonders intensiv.

Wärme und Licht verändern also die Eiweisskörper in alkalischen und sauren Lösungen in gleichem Sinn, in alkalischen Lösungen werden die ausfällbaren Substanzen vermindert, in sauren vermehrt. Die Veränderung, die Licht in neutralen Lösungen erzeugt, vermag eine Temperatur von 45° C. in 6 Tagen nicht hervorzurufen.

Welche Lichtstrahlen sind es, die die Lichtwirkung auf die Eiweisskörper veranlassen? Vorstehende Versuche lehren uns schon, dass die ultravioletten vor allem diese Veränderungen erzeugen. Denn das Licht, das bei dem letzten Versuch wirksam war, unterschied sich nur durch seinen Gehalt an ultravioletten Strahlen. Lichtstrahlen, die Veränderung in einem Medium erzeugen, müssen dabei selbst Veränderungen erfahren. Da die Eiweisslösungen vollständig klar waren, war es schon von vornherein unwahrscheinlich, dass sichtbare Strahlen für die Veränderungen verantwortlich zu machen sind. Meine Untersuchungen über die Lichtabsorption der Augenlinse hatten mir schon gezeigt, dass deren Eiweisstoffe sehr ausgiebig das ultraviolette Licht absorbieren. Ich habe deshalb auch die zu den jetzigen Versuchen verwandten Eiweissproben auf ihr Lichtabsorptionsvermögen untersucht. Ein Quarztrog von 1 cm Durchmesser wurde mit den Eiweisslösungen gefüllt und zwischen einer offenen Bogenlampe und einem Quarzspektrographen aufgestellt. Taf. XV zeigt die so gewonnenen Spektren. Das erste Spektrum jeder Aufnahme ist das der offenen Bogenlampe, mit der die Aufnahmen gemacht wurden. In den Aufnahmen I—IV sind die Spektren 2—4 von derselben Eiweisslösung bei verschiedener Belichtungszeit. In Aufnahme V sind die Spektren dieser vier Eiweisslösungen bei derselben Belichtungszeit nebeneinander gestellt. Es wurde dialysiertes Eiweiss, dialysiertes Eiweiss, dem 2% Kochsalz, dialysiertes Eiweiss, dem 2% Kochsalz und $^1/_4$% Kalilauge, und dialysiertes Eiweiss, dem 2% Kochsalz und $^1/_{16}$% Milchsäure zugesetzt war, verglichen. Von den in den Zwischenräumen der Aufnahmen sichtbaren Linien entspricht die linke der Wellenlänge von λ 400 $\mu\mu$. Es ist dies die Grenze der Sichtbarkeit des Lichtes. Der Teil des Spektrums, der rechts von dieser Linie liegt, ist direkt nicht sichtbar. Kurz hinter λ 400 $\mu\mu$ beginnen die Eiweisslösungen stärker zu absorbieren. Unterhalb λ 300 $\mu\mu$ wird alles Licht von ihnen verschluckt. Am intensivsten ist die Absorption in der alkalisch gemachten Lösung. Die Spektren davon sind in der Aufnahme III wiedergegeben, sie sind kürzer als in den drei andern Aufnahmen. Man sieht den

Unterschied am besten in der Aufnahme V, in welcher die vier Eiweisslösungen bei gleicher Expositionszeit verglichen werden. Es war nun noch zu ermitteln, ob die Kochsalzlösung, die Kalilauge und Milchsäure eine Absorption in Ultraviolett zeigen, und ob diese die Absorption in den Eiweisslösungen beeinflusst. Taf. XVI illustriert diese Untersuchung. Das oberste Spektrum jeder Aufnahme ist wieder das der offenen Bogenlampe, mit der die Aufnahmen gemacht wurden. Das zweite Spektrum ist in der ersten Aufnahme das einer 2%igen Kochsalzlösung, in der zweiten das einer 1%igen Kalilauge und in der dritten das einer 1/4%igen Milchsäurelösung. Es zeigt sich bei keiner eine auffällige Absorption. 5 ccm dieser Lösungen wurden 15 ccm Eiweisslösung zugesetzt und davon die dritten Spektren dieser Aufnahmen hergestellt. In der vierten Aufnahme sind in den Spektren 2—4 diese drei Eiweissarten untereinander verglichen. Auch hier zeigte sich, dass das alkalische Eiweiss am stärksten absorbiert. Die Absorption der Kalilauge ergibt dafür keine Erklärung. Es muss angenommen werden, dass zwischen der Kalilauge und dem Eiweiss eine chemische Einwirkung eintritt, die ein höheres Absorptionsvermögen veranlasst.

Das erhöhte Absorptionsvermögen der alkalischen Eiweisslösung für Ultraviolett legte die Vermutung nahe, dass die Fluoreszenz der Eiweisslösung durch Zusatz von Kalilauge verändert wird. Um dies zu prüfen, wurde folgende Versuchsanordnung getroffen. In einem dunklen Raum wurde vor das Fenster im Gehäuse einer Projektionslampe ein blaues Uviolglas angebracht. Dasselbe hatte den Zweck, dem Licht der Projektionslampe die sichtbaren Strahlen möglichst zu entziehen und die unsichtbaren, die für die Erzeugung der Fluoreszenz in Frage kommen, möglichst durchzulassen. Ich hatte diese Versuchsanordnung seinerzeit getroffen, um die Fluoreszenz der Augenlinse sichtbar zu machen. In diesem Licht fluoresziert die neutrale Eiweisslösung blau. Setzt man ihr 1%ige Kalilauge zu, so wird das Fluoreszenzlicht grüngelb, setzt man 1/4%ige Milchsäurelösung zu, so wird es rötlich-violett. Wir erhalten so Farbenreaktionen, die uns wahrscheinlich gestatten, die Veränderungen der Eiweisskörper mit dem blossen Auge zu verfolgen. Es wäre zu prüfen, ob solche Farbenreaktionen nicht auch bei andern Kolloiden anzutreffen sind; es könnte uns dies vielleicht den Einblick in chemische Prozesse erleichtern, die sich in solchen Lösungen ab-

spielen. Ich denke dabei an die Vorgänge der Absorption, Adsorption und der chemischen Bindung.

Welcher Art sind die in den Eiweisslösungen durch Licht erzeugten Veränderungen? In den alkalischen Eiweisslösungen werden augenscheinlich die Eiweisskörper abgebaut. Bei den Trübungen in den sauren Lösungen wäre zu prüfen, ob es sich um eine Koagulation der Eiweisskörper handelt. Wird Eiweiss durch Kochen zur Gerinnung gebracht, so wird es denaturiert. Die Gerinnung des Eiweisses beim Kochen setzt einen gewissen Salz- und Säuregehalt voraus. Dialysierte Eiweisslösung kann beliebig lange kochen, ohne dass es zur Gerinnung kommt. Setzt man etwas Säure zu, so bildet sich beim Kochen eine hauchartige Trübung, die bei Zusatz von etwas Alkali sofort wieder schwindet. Wird aber der angesäuerten Lösung von dialysiertem Eiweiss Kochsalz zugesetzt, so tritt schon, ehe diese ins Kochen kommt, ein dicker Niederschlag auf, das Eiweiss ist geronnen, es ist denaturiert. Der Prozess ist irreversibel. Bei der Belichtung des Eiweisses in saurer Lösung kommt es zu einer Ausflockung. Ich habe in meinen früheren Arbeiten diesen Vorgang auch als Koagulation bezeichnet. Ich habe aber gefunden, dass auch dicke solche Niederschläge bei Zusatz von etwas Alkali wieder schwinden. Der Prozess ist also leicht reversibel, die Eiweisskörper wahrscheinlich noch nicht denaturiert. Ich möchte deshalb den Prozess im Licht vorläufig nicht als Gerinnung, sondern als Ausflockung bezeichnen. Diese Unterscheidung kann wichtig werden für therapeutische Maassnahmen. Es wäre möglich, dass die Veränderungen, die das Licht in der Augenlinse, bei Sonnenstich-Hitzschlag im Blut erzeugt, durch therapeutische Maassnahmen rückgäng gemacht werden können. Würde das Eiweiss durch Licht denaturiert, so würde die Hoffnung, jene Lichtschädigungen therapeutisch zu beeinflussen, viel geringer sein.

Haben die Gase der Luft einen Einfluss auf die Lichtreaktion der Eiweisskörper?

Zu diesem Versuch wurden sechs Erlenmeyersche Kölbchen von 600 ccm Inhalt verwendet, denen Kapillarrohre mit Hahn aufgeschmolzen waren. In der Nähe des Bodens waren Ausflussöffnungen angebracht, an die mittelst Gummischlauches Trichterrohre befestigt wurden. Durch die Trichterrohre wurden die Kölbchen mit einer und derselben Eiweisslösung gefüllt. Dann wurde durch die Kapil-

laren in je zwei Kölbchen je 300 ccm Stickstoff, Sauerstoff und Kohlensäure zugeleitet. Von jeder Sorte wurde ein Kölbchen in das Dunkle, das andere auf das Dach gestellt. Nach 5 Tagen wurden sie mittelst der oben angegebenen Proben verglichen. In dem mit Sauerstoff belichteten Gefässe war eine sehr intensive Lichtwirkung festzustellen. In den Gefässen mit Stickstoff und Kohlensäure waren bei mehreren Versuchen die Differenzen nur gering. Jedenfalls wird die Lichtreaktion der Eiweisskörper durch die Anwesenheit von Sauerstoff wesentlich gefördert.

Durch diese Versuche scheinen mir die Grundzüge der Lichtreaktion der Eiweisskörper festgelegt. Die Frage lässt sich weiter experimentell klären, das zeigen mir Versuche, die ich jetzt schon ausgeführt habe. Die Probleme werden aber kompliziertere. Ihre Bearbeitung erheischt längere Zeit; mir als praktischem Augenarzt fehlt es jetzt während des Krieges an Zeit für wissenschaftliche Arbeiten, die ausserhalb meines Berufes liegen. Vielleicht finden sich Mitarbeiter, die die Frage weiter zu klären suchen. Wer obige Versuche übersieht, wird ohne weiteres erkennen, dass es sich hier um Vorgänge handelt, die sich allenthalben in der Natur am lebenden Eiweiss abspielen. Hier sehen wir, wie das Licht als Motor eingreift in das Triebwerk des irdischen Lebens. Wir haben Mittel, den Gang dieses Triebwerkes zu beschleunigen und zu hemmen. Ich habe das in meinen Arbeiten: Über die Wirkung des Lichtes auf die lebende Substanz (Pflügers Arch. für Physiologie, Bd. 161), Über die Wirkung des Lichtes auf die lebende Zelle, Die Beziehungen des Lebens zum Licht, Sonnenstich-Hitzschlag (Münch. med. Wochenschr. 1915 Nr. 19, 29, 39) und Die Wirkungen des Lichtes auf die lebenden Organismen (Biochemische Zeitschr. 71. Bd.) zu zeigen versucht. Jetzt, wo ich den Prozess genauer kenne, würde an jenen Darstellungen manches zu ändern sein, auch neue Gesichtspunkte haben sich gefunden. Ich sehe aber jetzt von derartigen Ausführungen ab, weil ich hoffe, dass es mir mit der Zeit doch möglich sein wird, die jetzt noch angefangenen Versuche zu einem Abschluss zu bringen, der uns noch weiteren Einblick in diese biochemischen Vorgänge gestattet.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Groningen.)

Über den Einfluss von Serum auf die Phagozytose von Kohle und Amylum.

I. Mitteilung.

Der Einfluss von Serum und Verdünnungen von Serum mit 0,9 %iger Kochsalzlösung auf die Phagozytose von Kohle.

Von

Dr. **J. Ouweleen.**

(Mit 4 Textfiguren.)

Inhaltsübersicht.

Seite

A. Einleitung 457
B. Einfluss des unverdünnten und verdünnten homologen Serums auf die Phagozytose von Kohle 459
1. Einige Bemerkungen über das Versuchsverfahren 459
2. Besprechung und Zusammenfassung der in den Tabellen verzeichneten Resultate 476
a) Vergleichung des Phagozytosegrades in 0,9 %iger NaCl-Lösung und in Serum 476
b) Einfluss von Zusatz verschiedener Quantitäten NaCl-Lösung zu Serum 477
c) Erklärung der in den Kurven verzeichneten Resultate 482
3. Einfluss der Zeitdauer, während welcher die Phagozyten mit Kohle zusammen sind, auf den Phagozytosegrad 483
4. Einfluss der Erhitzung von Serum und Serumgemischen auf die Phagozytose 490
a) Bei einer Expositionszeit von 30 Minuten 490
b) Bei längerer Expositionszeit 493
C. Einfluss des unverdünnten und verdünnten heterologen Serums auf die Phagozytose von Kohle 496
1. Pferdeleukozyten und Schweineserum 497
2. Pferdeleukozyten und Rinderserum 500
3. Pferdeleukozyten und Kaninchenserum 503
4. Schlussfolgeruug 505

A. Einleitung.

Aus Untersuchungen von Hamburger und Hekma[1]) ergab sich, dass, wenn man Pferdeserum mit dem gleichen Volumen eines anderen Serums, zum Beispiel Schweineserum, versetzt, in diesem Gemische die Aufnahme von Kohlepartikeln durch Pferdeleukozyten viel geringer ist als im reinen Pferdeserum.

1) Biochem. Zeitschr. Bd. 9 S. 512. 1908.

Es stellte sich heraus, dass heterologes Serum eine nachteilige Wirkung auf die Phagozytose ausübt.

Hamburger bemerkt jedoch in seiner Monographie über Phagozyten[1]) (S. 131), dass es keinesfalls undenkbar ist, dass in viel geringeren Quantitäten heterologes Serum einen günstigen Einfluss auf die Phagozytose haben wird. Ist es ja bekannt, dass nach Injektion kleiner Quantitäten fremdes Serum Präzipitine und ähnliche Stoffe auftreten, welche doch nur entstehen können durch reizende Wirkungen, die gewisse im heterologen Serum anwesende Stoffe auf Körperzellen ausüben.

Zu den Zellen, welche auf diese reizende Wirkung durch die Bildung von Antistoffen rückwirken, gehören unzweifelhaft unter anderem die weissen Blutkörperchen.

Es kam uns nun nicht unmöglich vor, dass beim Gebrauche grösserer Quantitäten heterologen Serums die erhöhte phagozytische Wirkung nicht zur Äusserung gekomnen sei, weil die Giftmenge zu gross war. Dieser Gedankengang war der Ausgangspunkt vorliegender Untersuchungen.

Nun war aber die Bestimmung des Grades der Phagozytose im Serum ziemlich schwierig, weil eine Zusammenklebung der Leukozyten nicht selten vorkommt. Daher war es zu erwarten, dass der Einfluss durch Zusatz von Schweineserum zu Pferdeserum nicht so leicht zu konstatieren sein würde.

Deshalb wurden die Vorversuche mit NaCl-Lösung von 0,9 % statt mit Serum angestellt. Es hatte sich schon früher aus den Untersuchungen von Hamburger und Hekma[2]) herausgestellt, dass der Grad der Phagozytose von Kohle in 0,9 % NaCl ungefähr derselbe war als in Pferdeserum.

Es lag also auf der Hand, den Einfluss folgender Lösungen auf die Phagozytose miteinander zu vergleichen:

1. 0,9% NaCl, 2. 0,9 % NaCl + ein wenig Pferdeserum.

3. 0,9 % NaCl mit demselben geringen Quantum Schweineserum.

Indem man erwartete, dass das Pferdeserum keinen Einfluss auf die Phagozytose in 0,9 % NaCl haben werde, stellte es sich jedoch

---

1) Physikalisch-chemische Untersuchungen über Phagozyten. Ihre Bedeutung vom allgemein biologischen und pathologischen Gesichtspunkt. J. F. Bergmann, Wiesbaden 1912.

2) Biochem. Zeitschr. Bd. 9 S. 275. 1908.

heraus, dass die Stärke der Aufnahme bei Anwesenheit jenes Serums grosse Schwankungen zeigte, je nach dem hinzugefügten Quantum.

Der Einfluss von Verdünnung des homologen Serums auf das Vermögen von Pferdeleukozyten, Kohlepartikelchen aufzunehmen, hat uns daher an erster Stelle beschäftigt.

B. Einfluss des unverdünnten und verdünnten homologen Serums auf die Phagozytose von Kohle.

1. Einige Bemerkungen über das Versuchsverfahren.

Die bei unseren Untersuchungen benützte Methode war dieselbe, welche seit Jahren von Hamburger angewandt wurde. In dieser Methode nämlich wurde untersucht, wieviel Prozent der in einer Suspension befindlichen Pferdeleukozyten fähig sei, Kohlepartikelchen aufzunehmen[1]).

In Kürze ist der Verlauf des Versuches folgender:

Man fängt $^3/_4$ Liter Blut auf aus der Vena jugularis des Pferdes in $^1/_4$ Liter einer 0,7 %igen NaCl-Lösung, welcher 1,1 % Natr. citric. beigemischt ist. Man mische tüchtig und lasse die Mischung 1 bis 2 Stunden stehen, bis die obere Hälfte der Flüssigkeit, in welcher sich die Leukozyten befinden, eine gelb-trübe Farbe hat.

Diese, und zwar in solch einem Quantum, als man nötig zu haben meint, wird pipettiert und Zentrifugierröhrchen von 30 ccm Inhalt werden damit gefüllt. Jetzt wird in einer elektrischen Zentrifuge mit 2700 Rotationen per Minute während anderthalb Minuten zentrifugiert; dabei wurde nicht unmittelbar die ganze Stärke angewandt, sondern sehr langsam und allmählich vermehrte man die Anzahl der Umdrehungen, so dass bloss während der letzten 10 Sekunden das Maximum derselben erreicht war. Es stellte sich heraus, dass die Leukozyten dieses Zentrifugieren ohne grossen Schaden ertragen konnten und dieselbe Stärke der Phagozytose ergaben wie Leukozyten, die während drei Minuten in einer Wasser-

---

1) Virchow's Arch. Bd. 156 S. 375. 1899. Siehe in betreff der seitdem angebrachten Änderungen unter anderem: Physik.-chem. Untersuchungen über Phagozyten. Eine sehr vereinfachte Methode zur Anfertigung der geeigneten Kohle beschreibt Hamburger im demnächst zu erscheinenden neunten Band von Abderhalden's „Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden" in einem Artikel: „Die Technik des Arbeitens mit Phagozyten zu biologischen Zwecken."

zentrifuge von ± 800 Rotationen per Minute zentrifugiert worden waren. Der flüssige Teil, in dem sich auch die Blutplättchen befinden, wird abgegossen, und sodann wäscht man die Leukozyten wiederholt mit einer physiologischen Kochsalzlösung. Meistens begnügten wir uns nach dem Zentrifugieren mit Natriumcitratlösung mit zweimaligem Waschen der Leukozyten, da sich ergeben hatte, dass dieselben sich bei dem Gebrauch obiger Zentrifugierröhrchen völlig von dem sie umklebenden Serum befreit hatten. Zwei- oder dreimal auf dieselbe Weise mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschene Leukozyten ergeben die nämliche Stärke der Phagozytose, und je weniger man die weissen Blutkörperchen der Zentrifugierung aussetzt, desto weniger werden dieselben einen schädlichen Einfluss dieser Bearbeitung erfahren. Beiläufig sei bemerkt, dass zum Erzielen zuverlässiger Resultate dieser Umstand an der Sache nichts ändert. Benutzt man die Leukozyten am Tage nach der Blutentnahme, so genügt es, zweimal zu zentrifugieren. Nachdem dieselben von den roten Blutkörperchen abpipettiert waren, wurden sie in ihrem Zitratserum bei 0° während der Nacht aufbewahrt; sie setzten sich in der Zeit ab, so dass man, ohne zu zentrifugieren eine dicke Schicht Leukozyten auf dem Boden des Behälters gewahrte. Diese Schicht soll dann zweimal gewaschen werden. Nach dem zweiten Tage benutzten wir die Pferdeleukozyten nicht mehr; obgleich sich ergab, dass manchmal auch am dritten Tage eine gute Kohleaufnahme erreicht wurde, waren die Resultate zu ungleichmässig, um systematisch auch an diesem Tage die nämliche Leukozyten-Suspension zu benutzen. In diesem Falle war überdies schon eine grosse Anzahl weisser Blutkörperchen zerfallen.

Zu der auf diese Weise erhaltenen dicken Leukozyten-Suspension fügt man sodann die erforderliche physiologische Kochsalzlösung hinzu. Wir fanden dann in einem Gesichtsfelde (Leitz-Obj. 8 — Okul. 3) 30—40 Leukozyten, wenn wir 0,1 oder 0,15 ccm mit 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung mischten und davon 2 Tropfen auf ein Objektglas brachten.

Inzwischen hat man Röhrchen von 15 ccm Inhalt mit 3 ccm der zu untersuchenden Flüssigkeit gefüllt. Zu derselben fügt man 0,3 ccm einer dicken Suspension Kohle, darauf 0,1 oder 0,15 ccm der Leukozyten-Suspension. Die Kohle-Suspension ist so bereitet, dass man zu einer Quantität fein geriebener Holzkohle einige Kubikzentimeter physiologische Kochsalzlösung hinzufügt, und zwar so viel, bis letztere, wenn man von dieser Suspension 0,3 ccm nimmt und einer

3 ccm NaCl-Lösung von 0,9 % zusetzt, eine einigermaassen dunkle Farbe zeigt. Jetzt schliesst man die Röhrchen und stellt sie während einer halben Stunde in ein Reservoir mit Wasser von 37° in den Brutschrank. Alle 5 Minuten dreht man sie sämtlich einige Male um, um vorzubeugen, dass die Leukozyten und die Kohlepartikelchen auf den Boden sinken und dadurch die Phagozytose ungleichmässig vonstatten gehe. Nach einer halben Stunde fixiert man durch Zusatz einiger Tropfen 10 % Formol oder 1 % Osmiumsäure: hierdurch sind die Phagozyten nicht länger imstande, ihre Wirkung auszuüben. Dann macht man, nachdem zuvor tüchtig geschüttelt wurde, ein mikroskopisches Präparat: man zählt 500 Leukozyten und prüft, wieviel derselben phagozytiert haben. Das Verhältnis zeigt dann die Stärke der Phagozytose.

Damit man gute Resultate erzielt, ist es ein Haupterfordernis, dass man die äusserste Sauberkeit bei der Arbeit beachtet. Die Kohle-Phagozytose wird nämlich durch sehr geringe Quantitäten von Stoffen in einem günstigen oder schädlichen Sinne beeinflusst. Folglich müssen alte Röhrchen und Pipetten vor dem Gebrauche mit peinlicher Sorgfalt gereinigt werden, neue müssen erst ausgekocht werden, jedesmal müssen die Röhrchen, Pipetten usw. mechanisch gereinigt und darauf einige Male mit physiologischer Kochsalzlösuug ausgespült werden. Stöpsel zum notwendigen Abschliessen der Röhrchen müssen wiederholt einige Male ausgekocht werden, weshalb es sich empfiehlt, gläserne Stöpsel zu benützen.

Im Pferdeblut unterscheidet man dieselben Arten weisser Blutkörperchen wie beim Menschen. Die Verhältnisse der unterschiedenen Sorten scheinen jedoch nach den Zählungen mehrerer Forscher ziemlich starken Schwankungen zu unterliegen. Schütze[1]) gibt als durchschnittliches Verhältnis bei gesunden Pferden an: 10,41 % Lymphozyten, 17,77 % mononukleäre, 7,91 % Übergangsformen, 56,55 % eosinophile Leukozyten und 0,64 % Mastzellen.

Die von uns benutzten, meistens alte, zur Schlachtbank bestimmte Pferde ergaben bisweilen andere Resultate.

So geschah es, dass bisweilen in unseren Präparaten bis 30 % eosinophile Zellen von der ganzen Anzahl Leukozyten vorgefunden wurden; jedoch möge hierbei bemerkt werden, dass durch das Zentrifugieren und weitere Bearbeitung die ursprünglichen Verhältnisse nicht erhalten bleiben.

1) Zeitschr. f. Tiermedizin Bd. 16 S. 275. 1912.

Im wesentlichen werden weitaus die polynukleären, neutrophilen und mononukleären Zellen die Aufnahme bewirken, und obwohl man bei anderen Tieren, beim Menschen ebenso, hat feststellen können, dass ihre eosinophilen Zellen sehr gut, jedoch etwas geringer als die neutrophilen, Bakterien und neutrale Objekte aufnahmen, sehen wir beim Pferde selten, dass diese letztgenannten Objekte phagozytieren, am stärksten noch, falls überhaupt eine starke Phagozytose hervortritt.

Das Verhältnis von 3 ccm der zu untersuchenden Flüssigkeit, 0,1—0,15 ccm der dickeren Leukozyten-Suspension und 0,3 ccm der dicken Kohlen-Suspension ergab sich immer als das richtige. So wird immer hinreichende Kohle vorrätig sein für die Anzahl weisser Blutkörperchen; auch wenn alle Leukozyten phagozytiert hatten, würden noch mehrere Partikelchen frei sein. Ausserdem sind auf diese in allen Röhrchen gleich viele Phagozyten, indem eine gleiche Menge Kohle da ist, eine Notwendigkeit zum gegenseitigen Vergleich des Grades der Phagozytose.

Mittels dieser Methode erhält man nahezu immer gute Bilder. Ein einziges Mal misslangen die Proben, weil das Zählen unmöglich war, da die Leukozyten sich derart zusammengeklumpt hatten, dass sie einzeln nicht zu erkennen waren. Dieser Umstand ergab sich meistens bei starker Phagozytose, zuweilen aber auch bei geringer Aufnahme, weit mehr in unverdünntem Serum als in mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntem. Weiter geschah es wiederholt, dass sich in 0,9 % NaCl solch eine schwache Phagozytose zeigte oder gar keine, dass man entweder annehmen musste, dass die Leukozyten beschädigt waren (obgleich wir im Serum wohl oft eine gute Aufnahme hatten) oder dass bei der Probevorrichtung ein Fehler begangen war.

Diese Methode ist jedoch nicht so richtig, falls es gilt, die phagozytären Zahlen selber mehrere Tage zu vergleichen; die Menge der zugesetzten Kohle ist dabei nicht mit hinreichender Genauigkeit festgesetzt; dafür könnte man, statt sich auf die Farbe zu verlassen, die Kohle wiegen oder eine grössere Menge dickerer Kohle-Suspension bereiten, um davon an den verschiedenen Tagen das erforderliche Quantum zu nehmen. Jedoch war das bei den folgenden Proben nicht notwendig, weil nur die Ergebnisse jedes Tages gesondert verglichen wurden, und sollte dies nicht der Fall sein, so handelte es sich nicht um die absolute Grösse der Phagozytose, sondern vielmehr um den Vergleich der Verhältnisse.

Zur Beantwortung der Frage: Welchen Einfluss haben Verdünnungen von Pferdeserum auf das Vermögen von Pferdephagozyten, Kohlepartikelchen aufzunehmen, untersuchten wir den Grad der Phagozytose in den folgenden Flüssigkeiten:

1. 0,9 % NaCl;
2. unverdünntem, frischem Serum;
3. frischem Serum, verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung.

Von diesen Flüssigkeiten nahmen wir also 3 ccm, fügten Kohle und Leukozyten hinzu, fixierten und zählten.

Zur Kontrolle wurde immer bei den zwei ersten, öfters bei den letzten ein Doppelversuch gemacht.

Ausser den Misserfolgen durch das Zusammenklumpern der Leukozyten, durch Versehen, durch das Auftreten einer zu geringen Phagozytose in der Salzlösung machten wir diese Versuche 21 mal. Die Tabellen I—XXI zeigen die Resultate.

Tabelle I.

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben	
0,9 % NaCl I	$\frac{149}{566}$ [1] $\times 100 = 26{,}6\ \%$	26,9 %
0,9 % „ II	$\frac{172}{633} \times 100 = 27{,}2\ \%$	
Unverdünntes Serum I	$\frac{113}{526} \times 100 = 21{,}3\ \%$	24,45 %
„ „ II	$\frac{140}{513} \times 100 = 27{,}0\ \%$	
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl . . .	$\frac{61}{570} \times 100 = 10{,}8\ \%$	
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{30}{664} \times 100 = 4{,}5\ \%$	
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{35}{608} \times 100 = 5{,}2\ \%$	
0,5 % „ „ 0,9 % „	$\frac{103}{672} \times 100 = 15{,}3\ \%$	
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{96}{557} \times 100 = 17{,}2\ \%$	
0,1 % „ „ 0.9 % „	$\frac{183}{559} \times 100 = 32{,}7\ \%$	
0,02 % „ „ 0,9 % „	$\frac{150}{541} \times 100 = 27{,}7\ \%$	

1) Das bedeutet, dass von den 566 untersuchten Leukozyten 149 Kohle aufgenommen haben.

Tabelle II.

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben	
0,9 % NaCl I	$\frac{156}{613} \times 100 = 25{,}4\,\%$	26,9 %
0,9 % „ II	$\frac{170}{599} \times 100 = 28{,}4\,\%$	
Unverdünntes Serum I	$\frac{28}{418} \times 100 = 6{,}7\,\%$	10,55 %
„ „ II	$\frac{83}{613} \times 100 = 14{,}4\,\%$	
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl . . .	$\frac{36}{553} \times 100 = 6{,}5\,\%$	
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{37}{609} \times 100 = 6{,}1\,\%$	
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{21}{570} \times 100 = 3{,}7\,\%$	
0,5 % „ „ 0,9 % „	$\frac{46}{580} \times 100 = 8{,}0\,\%$	
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{101}{582} \times 100 = 17{,}3\,\%$	
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{127}{640} \times 100 = 19{,}9\,\%$	
0,02 % „ „ 0,9 % „	$\frac{149}{165} \times 100 = 26{,}7\,\%$	
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{168}{550} \times 100 = 30{,}0\,\%$	

Tabelle III.

0,9 % NaCl	$\frac{379}{821} \times 100 = 43{,}2\,\%$
Unverdünntes Serum	$\frac{122}{555} \times 100 = 22{,}2\,\%$
2,0 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{50}{508} \times 100 = 9{,}8\,\%$
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{81}{545} \times 100 = 14{,}9\,\%$
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{143}{494} \times 100 = 29{,}0\,\%$
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{199}{495} \times 100 = 38{,}2\,\%$
0,02 % „ „ 0,9 % „	$\frac{187}{497} \times 100 = 38{,}8\,\%$
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{327}{670} \times 100 = 46{,}7\,\%$

Tabelle IV.

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
0,9 % NaCl	$\frac{192}{600} \times 100 = 32{,}0\ \%$
Unverdünntes Serum	$\frac{134}{710} \times 100 = 18{,}9\ \%$
2,0 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{67}{596} \times 100 = 11{,}4\ \%$
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{67}{558} \times 100 = 12{,}0\ \%$
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{120}{535} \times 100 = 21{,}0\ \%$
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{140}{627} \times 100 = 22{,}3\ \%$
0,02 % „ „ 0,9 % „	$\frac{115}{513} \times 100 = 22{,}4\ \%$
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{157}{599} \times 100 = 26{,}2\ \%$

Tabelle V.

0,9 % NaCl I	$\frac{200}{647} \times 100 = 30{,}9\ \%$	29,55 %
0,9 % „ II	$\frac{137}{486} \times 100 = 28{,}2\ \%$	
Unverdünntes Serum I	$\frac{51}{500} \times 100 = 10{,}2\ \%$	9,45 %
„ „ II	$\frac{62}{713} \times 100 = 8{,}7\ \%$	
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{25}{498} \times 100 = 5{,}1\ \%$	
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{63}{627} \times 100 = 10{,}0\ \%$	
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{74}{544} \times 100 = 13{,}6\ \%$	
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{136}{491} \times 100 = 29{,}7\ \%$	
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{172}{539} \times 100 = 31{,}0\ \%$	
0,02 % „ „ 0,9 % „	$\frac{172}{580} \times 100 = 29{,}5\ \%$	
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{165}{580} \times 100 = 28{,}4\ \%$	

Tabelle VI.

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben	
0,9 % NaCl I	$\frac{157}{504} \times 100 = 31{,}2\,\%$	30,6 %
0,9 % „ II	$\frac{82}{273} \times 100 = 30{,}0\,\%$	
Unverdünntes Serum I	$\frac{63}{504} \times 100 = 12{,}5\,\%$	11,85 %
„ „ II	$\frac{34}{336} \times 100 = 11{,}2\,\%$	
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl . . .	$\frac{8}{464} \times 100 = 1{,}7\,\%$	
5,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{6}{354} \times 100 = 1{,}7\,\%$	
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{11}{364} \times 100 = 3{,}0\,\%$	
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{19}{444} \times 100 = 4{,}3\,\%$	
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{50}{506} \times 100 = 9{,}9\,\%$	
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{69}{470} \times 100 = 14{,}7\,\%$	
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{78}{433} \times 100 = 18{,}0\,\%$	
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{89}{484} \times 100 = 18{,}4\,\%$	
0,001 % „ „ 0,9 % „	$\frac{128}{478} \times 100 = 26{,}8\,\%$	

Tabelle VII.

0,9 % NaCl I	$\frac{57}{353} \times 100 = 16{,}1\,\%$	20,3 %
0,9 % „ II	$\frac{116}{473} \times 100 = 24{,}5\,\%$	
Unverdünntes Serum	$\frac{43}{390} \times 100 = 11{,}0\,\%$	
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl . . .	$\frac{25}{478} \times 100 = 5{,}2\,\%$	
5,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{19}{431} \times 100 = 4{,}4\,\%$	
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{17}{469} \times 100 = 3{,}6\,\%$	
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{11}{459} \times 100 = 2{,}4\,\%$	
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{34}{455} \times 100 = 7{,}5\,\%$	

Tabelle VII (Fortsetzung).

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
0,1 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{48}{471} \times 100 = 10{,}2\ \%$
0,02 % „ „ 0,9 % „	$\frac{61}{476} \times 100 = 12{,}8\ \%$
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{79}{514} \times 100 = 15{,}4\ \%$
0,001 % „ „ 0,9 % „	$\frac{113}{514} \times 100 = 22{,}0\ \%$

Tabelle VIII.

0,9 % NaCl I	$\frac{54}{576} \times 100 = 11{,}3\ \%$	8,75 %
0,9 % „ II	$\frac{14}{225} \times 100 = 6{,}2\ \%$	
Unverdünntes Serum I	$\frac{206}{530} \times 100 = 38{,}9\ \%$	37,1 %
„ „ II	$\frac{139}{394} \times 100 = 35{,}3\ \%$	
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl . . .	$\frac{119}{462} \times 100 = 25{,}8\ \%$	
5,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{88}{543} \times 100 = 16{,}2\ \%$	
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{53}{476} \times 100 = 11{,}1\ \%$	
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{48}{601} \times 100 = 8{,}0\ \%$	
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{44}{477} \times 100 = 9{,}2\ \%$	
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{35}{452} \times 100 = 7{,}7\ \%$	
0,02 % „ „ 0,9 % „	$\frac{33}{479} \times 100 = 6{,}9\ \%$	
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{41}{395} \times 100 = 10{,}4\ \%$	
0,001 % „ „ 0,9 % „	$\frac{35}{443} \times 100 = 7{,}9\ \%$	

Tabelle IX.

0,9 % NaCl I	$\frac{45}{447} \times 100 = 10{,}1\ \%$	11,9 %
0,9 % „ II	$\frac{45}{329} \times 100 = 13{,}7\ \%$	

Tabelle IX (Fortsetzung).

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben	
Unverdünntes Serum I	$\frac{166}{459} \times 100 = 36{,}1\,\%$	35,85 %
„ „ II	$\frac{154}{433} \times 100 = 35{,}6\,\%$	
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl I . . .	$\frac{23}{475} \times 100 = 4{,}8\,\%$	3,6 %
10,0 % „ „ 0,9 % „ II . . .	$\frac{5}{202} \times 100 = 2{,}4\,\%$	
5,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{5}{501} \times 100 = 1{,}0\,\%$	
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{2}{481} \times 100 = 0{,}4\,\%$	
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{5}{491} \times 100 = 1{,}0\,\%$	
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{4}{452} \times 100 = 0{,}9\,\%$	
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{26}{427} \times 100 = 6{,}9\,\%$	
0,02 % „ „ 0,9 % „	$\frac{46}{506} \times 100 = 9{,}1\,\%$	
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{39}{491} \times 100 = 7{,}8\,\%$	
0,001 % „ „ 0,9 % „	$\frac{58}{538} \times 100 = 10{,}8\,\%$	

Tabelle X.

0,9 % NaCl I	$\frac{97}{539} \times 100 = 18{,}0\,\%$	21,15 %
0,9 % „ II	$\frac{107}{440} \times 100 = 24{,}3\,\%$	
Unverdünntes Serum I	$\frac{227}{453} \times 100 = 50{,}1\,\%$	52,45 %
„ „ II	$\frac{215}{392} \times 100 = 54{,}8\,\%$	
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl I . . .	$\frac{19}{446} \times 100 = 4{,}2\,\%$	3,9 %
10,0 % „ „ 0,9 % „ II . . .	$\frac{11}{304} \times 100 = 3{,}6\,\%$	
5,0 % „ „ 0,9 % „ I . . .	$\frac{32}{459} \times 100 = 7{,}7\,\%$	6,3 %
5,0 % „ „ 0,9 % „ II . . .	$\frac{23}{470} \times 100 = 4{,}9\,\%$	
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{7}{545} \times 100 = 1{,}3\,\%$	

Tabelle X (Fortsetzung).

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
1,0 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{20}{515} \times 100 = 3{,}9\ \%$
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{67}{558} \times 100 = 12{,}0\ \%$
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{88}{553} \times 100 = 15{,}9\ \%$
0,02 % „ „ 0,9 % „	$\frac{131}{536} \times 100 = 24{,}4\ \%$
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{119}{583} \times 100 = 20{,}5\ \%$
0,001 % „ „ 0,9 % „	$\frac{127}{560} \times 100 = 22{,}7\ \%$

Tabelle XI.

0,9 % NaCl I	$\frac{84}{641} \times 100 = 13{,}1\ \%$	12,35 %
0,9 % „ II	$\frac{69}{586} \times 100 = 11{,}8\ \%$	
Unverdünntes Serum I	$\frac{153}{496} \times 100 = 30{,}8\ \%$	31,2 %
„ „ II	$\frac{151}{481} \times 100 = 31{,}4\ \%$	
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl . . .	$\frac{62}{671} \times 100 = 9{,}2\ \%$	
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{88}{561} \times 100 = 15{,}7\ \%$	
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{116}{494} \times 100 = 23{,}5\ \%$	
0,5 % „ „ 0,9 % „	$\frac{130}{480} \times 100 = 27{,}0\ \%$	
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{140}{564} \times 100 = 24{,}8\ \%$	
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{97}{599} \times 100 = 16{,}3\ \%$	
0,02 % „ „ 0,9 % „	$\frac{49}{552} \times 100 = 8{,}9\ \%$	

Tabelle XII.

0,9 % NaCl I	$\frac{169}{738} \times 100 = 22{,}9\ \%$	22,2 %
0,9 % „ II	$\frac{96}{446} \times 100 = 21{,}5\ \%$	

Tabelle XII (Fortsetzung).

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben	
Unverdünntes Serum I	$\frac{205}{599} \times 100 = 34{,}2\,\%$	35,2 %
„ „ II	$\frac{166}{459} \times 100 = 36{,}2\,\%$	
50,0 % Serum in 0,9 % NaCl . . .	$\frac{205}{519} \times 100 = 39{,}5\,\%$	
20,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{145}{545} \times 100 = 26{,}6\,\%$	
10,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{99}{624} \times 100 = 15{,}9\,\%$	
5,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{23}{691} \times 100 = 3{,}6\,\%$	
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{30}{632} \times 100 = 4{,}7\,\%$	
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{48}{688} \times 100 = 7{,}0\,\%$	
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{114}{649} \times 100 = 17{,}6\,\%$	
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{135}{644} \times 100 = 21{,}0\,\%$	
0,02 % „ „ 0,9 % „	$\frac{153}{566} \times 100 = 27{,}0\,\%$	
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{180}{576} \times 100 = 31{,}2\,\%$	

Tabelle XIII.

0,9 % NaCl I	$\frac{141}{920} \times 100 = 15{,}2\,\%$	16,1 %
0,9 % „ II	$\frac{118}{696} \times 100 = 17{,}0\,\%$	
Unverdünntes Serum I	$\frac{184}{658} \times 100 = 27{,}9\,\%$	27,65 %
„ „ II	$\frac{149}{544} \times 100 = 27{,}4\,\%$	
50,0 % Serum in 0,9 % NaCl . . .	$\frac{103}{491} \times 100 = 21{,}0\,\%$	
10,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{56}{593} \times 100 = 9{,}4\,\%$	
5,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{57}{699} \times 100 = 8{,}2\,\%$	
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{26}{619} \times 100 = 4{,}2\,\%$	
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{89}{595} \times 100 = 14{,}8\,\%$	

Tabelle XIII (Fortsetzung).

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
0,2 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{126}{573} \times 100 = 22{,}0\ \%$
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{155}{651} \times 100 = 23{,}8\ \%$
0,02 % „ „ 0,9 % „	$\frac{156}{542} \times 100 = 26{,}0\ \%$
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{101}{540} \times 100 = 18{,}6\ \%$

Tabelle XIV.

0,9 % NaCl I	$\frac{38}{460} \times 100 = 8{,}3\ \%$	7,0 %
0,9 % „ II	$\frac{25}{434} \times 100 = 5{,}7\ \%$	
Unverdünntes Serum I	$\frac{206}{534} \times 100 = 39{,}3\ \%$	39,7 %
„ „ II	$\frac{153}{382} \times 100 = 40{,}1\ \%$	
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl I . . .	$\frac{98}{499} \times 100 = 19{,}6\ \%$	16,8 %
10,0 % „ „ 0,9 % „ II . . .	$\frac{69}{494} \times 100 = 14{,}0\ \%$	
5,0 % „ „ 0,9 % „ I . . .	$\frac{39}{531} \times 100 = 7{,}3\ \%$	8,65 %
5,0 % „ „ 0,9 % „ II . . .	$\frac{36}{359} \times 100 = 10{,}0\ \%$	
2,0 % „ „ 0,9 % „ I . . .	$\frac{45}{534} \times 100 = 8{,}4\ \%$	9,3 %
2,0 % „ „ 0,9 % „ II . . .	$\frac{44}{431} \times 100 = 10{,}2\ \%$	
1,0 % „ „ 0,9 % „ I . . .	$\frac{72}{504} \times 100 = 14{,}3\ \%$	14,65 %
1,0 % „ „ 0,9 % „ II . . .	$\frac{81}{541} \times 100 = 15{,}0\ \%$	
0,2 % „ „ 0,9 % „ I . . .	$\frac{85}{510} \times 100 = 17{,}0\ \%$	18,1 %
0,2 % „ „ 0,9 % „ II . . .	$\frac{92}{469} \times 100 = 19{,}2\ \%$	
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{50}{522} \times 100 = 9{,}6\ \%$	
0,02 % „ „ 0,9 % „	$\frac{28}{425} \times 100 = 6{,}6\ \%$	

Tabelle XV.

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben	
0,9 % NaCl I	$\frac{110}{462} \times 100 = 23{,}8\ \%$	23,45 %
0,9 % „ II	$\frac{106}{458} \times 100 = 23{,}1\ \%$	
Unverdünntes Serum	$\frac{235}{433} \times 100 = 54{,}3\ \%$	
1,0 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{66}{477} \times 100 = 13{,}8\ \%$	
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{103}{470} \times 100 = 21{,}9\ \%$	
0,1 % „ „ 0,9 % „ I . . .	$\frac{89}{444} \times 100 = 20{,}0\ \%$	20,5 %
0,1 % „ „ 0,9 % „ II . .	$\frac{65}{310} \times 100 = 21{,}0\ \%$	
0,02 % „ „ 0,9 % „ I . . .	$\frac{109}{462} \times 100 = 23{,}8\ \%$	22,15 %
0,02 % „ „ 0,9 % „ II . . .	$\frac{86}{390} \times 100 = 20{,}5\ \%$	
0,01 % „ „ 0,9 % „ I . . .	$\frac{149}{452} \times 100 = 33{,}0\ \%$	30,45 %
0,01 % „ „ 0,9 % „ II . . .	$\frac{94}{337} \times 100 = 27{,}9\ \%$	
0,002 % „ „ 0,9 % „ I . . .	$\frac{153}{515} \times 100 = 29{,}7\ \%$	28,2 %
0,002 % „ „ 0,9 % „ II . . .	$\frac{126}{489} \times 100 = 26{,}7\ \%$	
0,001 % „ „ 0,9 % „ I . . .	$\frac{101}{462} \times 100 = 21{,}9\ \%$	22,85 %
0,001 % „ „ 0,9 % „ II . . .	$\frac{102}{429} \times 100 = 23{,}8\ \%$	

Tabelle XVI.

0,9 % NaCl	$\frac{112}{614} \times 100 = 18{,}1\ \%$	
Unverdünntes Serum I	$\frac{104}{472} \times 100 = 22{,}0\ \%$	22,3 %
„ „ II	$\frac{87}{384} \times 100 = 22{,}6\ \%$	
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl . . .	$\frac{90}{570} \times 100 = 15{,}8\ \%$	
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{76}{488} \times 100 = 15{,}6\ \%$	
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{86}{507} \times 100 = 17{,}0\ \%$	

Tabelle XVI (Fortsetzung).

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
0,5 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{159}{540} \times 100 = 29{,}4\,\%$
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{206}{534} \times 100 = 38{,}6\,\%$
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{162}{390} \times 100 = 41{,}4\,\%$

Tabelle XVII.

0,9 % NaCl I	$\frac{79}{623} \times 100 = 11{,}7\,\%$	11,25 %
0,9 % „ II	$\frac{52}{480} \times 100 = 10{,}8\,\%$	
Unverdünntes Serum I	$\frac{105}{473} \times 100 = 22{,}2\,\%$	22,0 %
„ „ II	$\frac{95}{436} \times 100 = 21{,}8\,\%$	
50,0 % Serum in 0,9 % NaCl . . .	$\frac{108}{570} \times 100 = 18{,}9\,\%$	
20,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{96}{585} \times 100 = 16{,}4\,\%$	
10,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{64}{495} \times 100 = 12{,}9\,\%$	
5,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{112}{476} \times 100 = 23{,}5\,\%$	
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{189}{601} \times 100 = 31{,}3\,\%$	
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{219}{512} \times 100 = 42{,}8\,\%$	
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{256}{643} \times 100 = 39{,}8\,\%$	
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{133}{524} \times 100 = 25{,}4\,\%$	
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{24}{478} \times 100 = 5{,}0\,\%$	

Tabelle XVIII.

0,9 % NaCl I	$\frac{192}{652} \times 100 = 29{,}4\,\%$	30,65 %
0,9 % „ II	$\frac{168}{527} \times 100 = 31{,}9\,\%$	
Unverdünntes Serum I	$\frac{106}{582} \times 100 = 18{,}2\,\%$	17,4 %
„ „ II	$\frac{86}{517} \times 100 = 16{,}6\,\%$	

Tabelle XVIII (Fortsetzung).

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
50,0 % Serum in 0,9 % NaCl . . .	$\frac{83}{463} \times 100 = 18{,}1\ \%$
20,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{70}{484} \times 100 = 14{,}4\ \%$
10,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{56}{534} \times 100 = 10{,}5\ \%$
5,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{69}{604} \times 100 = 11{,}4\ \%$
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{85}{566} \times 100 = 15{,}3\ \%$
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{83}{541} \times 100 = 15{,}3\ \%$
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{154}{534} \times 100 = 27{,}0\ \%$
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{214}{474} \times 100 = 45{,}1\ \%$
0,02 % „ „ 0,9 % „	$\frac{164}{511} \times 100 = 32{,}0\ \%$
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{158}{537} \times 100 = 29{,}4\ \%$

Tabelle XIX.

0,9 % NaCl I	$\frac{157}{568} \times 100 = 27{,}6\ \%$	28,0 %
0,9 % „ II	$\frac{153}{539} \times 100 = 28{,}4\ \%$	
Unverdünntes Serum I	$\frac{313}{791} \times 100 = 39{,}8\ \%$	39,5 %
„ „ II	$\frac{266}{678} \times 100 = 39{,}2\ \%$	
1,0 % Serum in 0,9 % NaCl . . .	$\frac{138}{614} \times 100 = 22{,}5\ \%$	
0,2 % „ „ 0,9 % „ . . .	$\frac{261}{498} \times 100 = 52{,}4\ \%$	
0,1 % „ „ 0,9 % „ . . .	$\frac{255}{522} \times 100 = 48{,}8\ \%$	
0,02 % „ „ 0,9 % „ . . .	$\frac{216}{488} \times 100 = 45{,}0\ \%$	
0,01 % „ „ 0,9 % „ . . .	$\frac{194}{558} \times 100 = 34{,}1\ \%$	
0,001 % „ „ 0,9 % „ . . .	$\frac{226}{519} \times 100 = 43{,}9\ \%$?	
0,0001 % „ „ 0,9 % „ . . .	$\frac{150}{511} \times 100 = 29{,}3\ \%$	
0,00001 % „ „ 0,9 % „ . . .	$\frac{148}{501} \times 100 = 29{,}5\ \%$	

Tabelle XX.

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben	
0,9 % NaCl I	$\frac{131}{540} \times 100 = 24{,}6\,\%$	26,7 %
0,9 % „ II	$\frac{164}{569} \times 100 = 28{,}8\,\%$	
Unverdünntes Serum I	$\frac{102}{502} \times 100 = 20{,}3\,\%$	22,55 %
„ „ II	$\frac{106}{426} \times 100 = 24{,}8\,\%$	
50,0 % Serum in 0,9 % NaCl . . .	$\frac{78}{438} \times 100 = 17{,}8\,\%$	
20,0 % „ „ 0,9 % „ . . .	$\frac{58}{534} \times 100 = 10{,}9\,\%$	
10,0 % „ „ 0,9 % „ . . .	$\frac{32}{528} \times 100 = 6{,}1\,\%$	
5,0 % „ „ 0,9 % „ . . .	$\frac{59}{539} \times 100 = 10{,}9\,\%$	
1,0 % „ „ 0,9 % „ . . .	$\frac{93}{533} \times 100 = 17{,}3\,\%$	
0,2 % „ „ 0,9 % „ . . .	$\frac{117}{485} \times 100 = 24{,}1\,\%$	
0,1 % „ „ 0,9 % „ . . .	$\frac{149}{460} \times 100 = 32{,}4\,\%$	
0,02 % „ „ 0,9 % „ . . .	$\frac{221}{550} \times 100 = 40{,}2\,\%$	
0,01 % „ „ 0,9 % „ . . .	$\frac{112}{515} \times 100 = 21{,}8\,\%$	?
0,001 % „ „ 0,9 % „ . . .	$\frac{229}{604} \times 100 = 37{,}9\,\%$	
0,0001 % „ „ 0,9 % „ . . .	$\frac{153}{550} \times 100 = 27{,}8\,\%$	

Tabelle XXI.

0,9 % NaCl I	$\frac{134}{612} \times 100 = 21{,}9\,\%$	23,85 %
0,9 % „ II	$\frac{106}{411} \times 100 = 25{,}8\,\%$	
Unverdünntes Serum I	$\frac{184}{514} \times 100 = 35{,}8\,\%$	32,9 %
„ „ II	$\frac{106}{335} \times 100 = 30{,}0\,\%$	
1,0 % Serum in 0,9 % NaCl I . . .	$\frac{72}{561} \times 100 = 12{,}8\,\%$	12,2 %
1,0 % „ „ 0,9 % „ II . . .	$\frac{49}{421} \times 100 = 11{,}6\,\%$	

Tabelle XXI (Fortsetzung).

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben	
0,2 % Serum in 0,9 % NaCl I . . .	$\frac{162}{541} \times 100 = 29{,}9\ \%$	28,55 %
0,2 % „ „ 0,9 % „ II . . .	$\frac{155}{570} \times 100 = 27{,}2\ \%$	
0,1 % „ „ 0,9 % „ I . . .	$\frac{122}{462} \times 100 = 26{,}4\ \%$	31,1 %
0,1 % „ „ 0,9 % „ II . . .	$\frac{153}{427} \times 100 = 35{,}8\ \%$	
0,02 % „ „ 0,9 % „ I . . .	$\frac{173}{472} \times 100 = 36{,}6\ \%$	34,65 %
0,02 % „ „ 0,9 % „ II . . .	$\frac{143}{438} \times 100 = 32{,}7\ \%$	
0,01 % „ „ 0,9 % „ I . . .	$\frac{176}{531} \times 100 = 33{,}1\ \%$	32,35 %
0,01 % „ „ 0,9 % „ II . . .	$\frac{141}{446} \times 100 = 31{,}6\ \%$	

2. Besprechung und Zusammenfassung der in den Tabellen verzeichneten Resultate.

a) Vergleichung der Phagozytose in 0,9 % NaCl und in Serum.

Welche Resultate haben diese Untersuchungen ergeben?

Hamburger und Hekma fanden in einigen Fällen, dass das Vermögen von Pferdeleukozyten, Kohle aufzunehmen, ungefähr gleich war in physiologischer Kochsalzlösung und in unverdünntem, eigenem Serum. In den vorhergehenden Tabellen kann dies auch in einigen Fällen konstatiert werden. In den Tabellen I und XX zeigt ja die Phagozytose in diesen Flüssigkeiten nur einige Prozente Unterschied. In den übrigen Fällen sind jedoch die Resultate ganz andere. Wir sehen Sera, in welchen die Aufnahme mehr und bisweilen viel mehr beträgt als in physiologischer Kochsalzlösung, als auch solche, in welchen jene geringer ist.

Im äussersten Falle zum Beispiel ist in Tabelle X die Phagozytose in 0,9 % NaCl nur 21,15 % und in Serum 52,45 %, das heisst also, ein Unterschied von 31,3 % zugunsten des Serums; in Tabelle III ist in 0,9 % NaCl eine Aufnahme von 43,2 % und in Serum nur von 22,2 %, also ein Unterschied von 21 % zum Nachteile des Serums. Ohne die zwei obenerwähnten Tabellen mitzurechnen,

stellen wir bei 19 Untersuchungen zwölfmal eine höhere Phagozytose in Serum fest als in 0,9 % NaCl, das heisst in den Tabellen VIII bis XVIII, XIX und XXI, während in den übrigen, nämlich II bis VIII und XVIII das Gegenteil der Fall ist.

Während Rosenthal[1]) bei Menschen-Leukozyten bei 19 Versuchen in 15 Fällen eine Förderung der Phagozytose für Kohle bezüglich physiologischer Kochsalzlösung bemerkte, finden wir bei 21 Versuchen, dass zweimal die Pferdeleukozyten ungefähr keine, zwölfmal eine fördernde, und siebenmal eine schädliche, hemmende Wirkung durch Serum bezüglich physiologischer Kochsalzlösung auf das Vermögen, Kohlepartikelchen aufzunehmen, erfahren, und dabei kann die fördernde sowie die hemmende Wirkung von Serum verschieden gross sein.

Achard und Fouillé[2]), Sawtchensko[3]) und andere konstatierten ebenfalls meistens eine Förderung der Phagozytose von Kohle durch Serum bezüglich physiologischer Kochsalzlösung; Porges[4]) dagegen konnte keine Verstärkung der Aufnahme durch Cavia-Leukozyten im homologen Serum feststellen, es war ihm aber nicht möglich, Zählungen zu machen.

b) Einfluss von Zusatz verschiedener Quantitäten 0,9 % NaCl-Lösung zu Serum.

Die Wirkung der Verdünnungen von Serum mit der NaCl-Lösung ist auch nicht überall gleich, obwohl man hierin doch eine gewisse Regelmässigkeit konstatieren kann.

Verdünnt man das Serum nur in geringem Grade, so ist eine geringe Phagozytose wahrzunehmen; es stellt sich jedoch immer heraus, dass dieselbe, gleichviel welchen Wert sie im unverdünnten Serum und in 0,9 % NaCl hat, geringer ist als in Serum, zu welchem keine Kochsalzlösung hinzugefügt worden ist.

Sogar wenn die Aufnahme in 0,9 % NaCl mehr beträgt als im unverdünnten Serum, wie zum Beispiel in Tabelle VI, und man glauben sollte, dass der Zusatz von Kochsalzlösung einen günstigen Einfluss haben und folglich die Aufnahme erhöhen würde, findet dennoch diese Abnahme statt.

---

1) Zentr. Bakt. Abt. 1, Refer. Bd. 44, Beilage.
2) Compt. Rend. Soc. Biol. 11. Jan. 1908.
3) Arch. d. Scienc. Biol. de St. Pétersbourg t. 15 no. 2. 1910.
4) Zeitschr. f. Immunitätsforschung Bd. 2 S. 5. 1909.

Am wenigsten nehmen die Leukozyten meistens auf etwa in einer Verdünnung 1 Teil Serum auf 50 Teile Kochsalzlösung, bisweilen nur in einer Verdünnung 1 : 100, in anderen Fällen schon eher, wie in Tabelle V in einer Verdünnung 1 : 10, wo durch die geringe Phagozytose im unverdünnten Serum und die starke in der Kochsalzlösung selbstverständlich eher eine günstige Wirkung der letzterwähnten erfahren werden wird, ebenso wie in Tabelle XII, XVII, XVIII und XX in einer Verdünnung 1 : 10, in Tabelle VI in einer Verdünnung 1 : 20. In diesen Verdünnungen kommt es oft vor, dass die Stärke der Phagozytose dem Nullpunkt nahekommt.

Ebenfalls, wenn unverdünntes Serum eine günstigere Wirkung aufweist als 0,9 % NaCl, und man geneigt wäre zu glauben, dass infolge der Verdünnung schliesslich eine Aufnahme sich zeigen würde wie in der Kochsalzlösung, phagozytieren trotzdem die Leukozyten nur in solch einem geringen Grade die Kohlepartikelchen. Es entsteht also zugleich eine bedeutende Abnahme gegenüber der Aufnahme in 0,9 % NaCl; dies findet zwar nicht in allen Tabellen statt; hätte man aber ausserdem mehr zwischenliegende Verbindungen gewählt als jene, welche untersucht worden sind, so hätte man sehr wahrscheinlich konstatieren können, dass in denselben die Leukozyten weniger Kohlepartikelchen zu sich nehmen als in der Kochsalzlösung.

Macht man eine stärkere Serumverdünnung, so zeigen die weissen Blutkörperchen wieder eine grössere Fähigkeit zur Phagozytose; diese wird bei aufeinanderfolgenden Verdünnungen mit 0,9 % NaCl allmählich steigen. Tabelle VIII macht nur eine Ausnahme; hier kam doch kein Rückgang der Aufnahme Kochsalzlösung gegenüber zustande; hätte man auch hier mehr zwischenliegende Verdünnungen untersucht, so hätte man wahrscheinlich sowohl die Abnahme wie die Zunahme konstatieren können.

Diese Steigerung kann aber verschiedener Art sein. In den Tabellen I—XI schreitet dieselbe fort, bis am Ende dieselbe Stärke wie in 0,9 % NaCl erreicht ist; die Verdünnung, bei welcher dies geschieht, ist nicht immer dieselbe, wechselt bei den Versuchen zwischen einer Verdünnung von 1 : 1000 bis zu einer von 1 : 100000 ab. Um den Leser die Übersicht zu erleichtern, geben wir eine graphische Darstellung der Tabellen III und X. Auf den Ordinaten sind angegeben die Prozente der Phagozytose, auf den Abszissen die Prozente des in der Flüssigkeit befindlichen Serums. Wo also die Angabe 100 %

lautet, bedeutet dies, dass keine NaCl-Lösung zugesetzt wurde; ebenso gibt 10 % an, dass in der Flüssigkeit anwesend sind 10 ccm Serum und 90 ccm 0,9 % NaCl.

Wenn man nun den Verlauf der Phagozytose in unverdünntem und in verdünntem Serum verschiedenen Grades in Fig. 1 beobachtet, so kann man wahrnehmen, dass in 100 % Serum die Aufnahme geringer ist als in 0,9 %; in der ersteren Flüssigkeit beträgt diese 22,2 %, in der letzteren 43,2 %. Verdünnung des Serums hat ein Fallen der Kurve zur Folge; die Aufnahme vermindert sich im

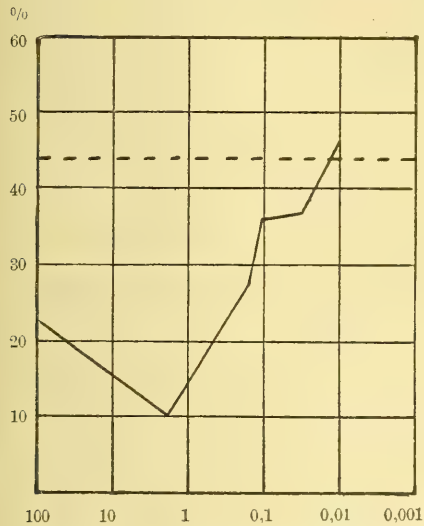


Fig. 1. ---- Phagozytose in 0,9 % NaCl. —— Phagozytose in Serum verdünnt mit 0,9 % NaCl (Tabelle III).

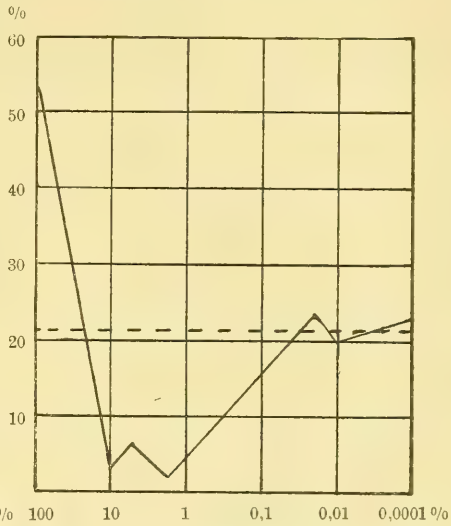


Fig. 1 a. ---- Phagozytose in 0,9 % NaCl. —— Phagozytose in Serum verdünnt mit 0,9 % NaCl (Tabellle X).

Anfang; dadurch zeigt diese bei 2 % Serum den geringsten Wert, das heisst 9,8 %, bei welcher Verdünnung die Kurve also den niedrigsten Punkt erreicht. Darauf steigt die Serumlinie allmählich, bis sie etwa den gleichen Punkt wie die von 0,9 % NaCl angibt; durch eine stärkere Verdünnung des Serums nimmt die Aufnahme dann wieder zu, weshalb man in Verdünnungen 1 : 1000 bis 1 : 10 000 dieselbe Stärke als in 0,9 % NaCl erhält.

In Fig. 1 a kann man den gleichen Verlauf beobachten, mit dem Unterschied, dass jetzt die Leukozyten viel stärker im unverdünnten Serum phagozytieren als in der Kochsalzlösung.

Ganz verschieden ist der Verlauf bei den übrigen elf Versuchen.

Betrachten wir zunächst Fig. 2, die graphische Darstellung der Tabelle XVII, so sehen wir ebenso wie bei vorigen Kurven, ein Fallen durch geringe Verdünnung des Serums; fügt man dem Serum mehr Kochsalzlösung hinzu, so steigt, trotzdem in 0,9 % NaCl die Aufnahme sehr niedrig ist, die Kurve stark; die Förderung der Phagozytose bezüglich 0,9 % NaCl nimmt zu, und diese beträgt sogar in $\frac{1}{10}$ geringer Konzentration des Serums viel mehr als im unverdünnten Serum. Das Maximum wird bei 1 % Serum erreicht. Bei stärkeren Verdünnungen sinkt die Kurve wieder, wodurch am Ende die Aufnahme den Wert derselben in 0,9 % NaCl erhält bei 0,01 % Serum.

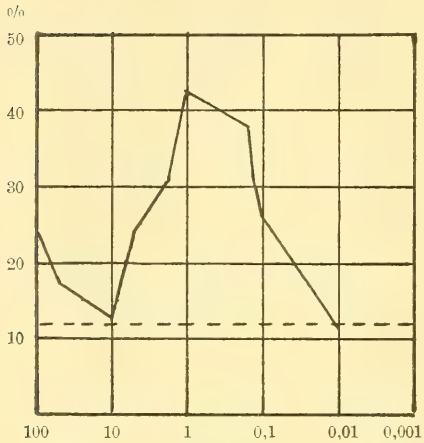


Fig. 2. ---- Phagozytose in 0,9 % NaCl. —— Phagozytose in Serum verdünnt mit 0,9 % NaCl (Tabelle XVII).

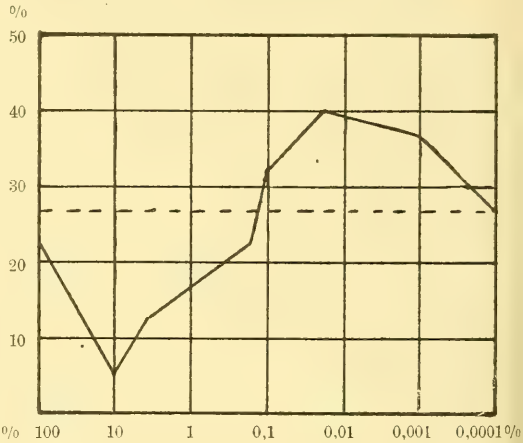


Fig. 2a. ---- Phagozytose in 0,9 % NaCl. —— Phagozytose in Serum verdünnt mit 0,9 % NaCl (Tabelle XX).

Ebenfalls in Fig. 2a, der Darstellung der Tabelle XX, bemerken wir dieses Steigen bezüglich 0,9 % NäCl durch geringe Quantitäten Serums; während in Fig. 2 im unverdünnten Serum eine stärkere Aufnahme zustande kam als in der Kochsalzlösung, so findet hier gerade einigermaassen das Gegenteil statt; jedoch entsteht zum Beispiel in 0,02 % Serum eine Aufnahme, welche 13,5 % höher ist als in 0,9 % NaCl und folglich auch stärker als im unverdünnten Serum.

Solch ein Verlauf ist in den Tabellen XVI—XXI zu erblicken; sogar in Tabelle XVIII, in welcher die Aufnahme in 0,9 % NaCl ziemlich viel mehr beträgt als in unverdünntem Serum, konstatieren wir eine ziemlich starke Förderung durch ein geringes Quantum Serum bezüglich 0,9 % NaCl.

In den weiteren Versuchen (Tabellen XI—XVI) findet desgleichen statt; bei diesen ist aber, wie es sich bei Fig. 3 herausstellt, die Zunahme durch das unverdünnte Serum mehr oder weniger grösser als durch die Serumverdünnung.

Überhaupt entsteht diese Erhöhung im verdünnten Serum nur, wenn die Phagozytose im unverdünnten Serum höher ist als in 0,9 % NaCl; nur in Tabelle XVIII findet das Gegenteil statt, ebenso in Tabelle XX, dort aber in sehr geringem Grade.

Die Stärke der Verdünnung, bei welcher das Maximum von Phagozytose erreicht wird, wechselt ab. So sehen wir in Tabelle XVII, dass bei einer Verdünnung von 1 : 100 der Höhepunkt schon erreicht ist; in anderen Fällen wechselt derselbe zwischen einer Verdünnung von 1 : 500 und 1 : 10000 ab.

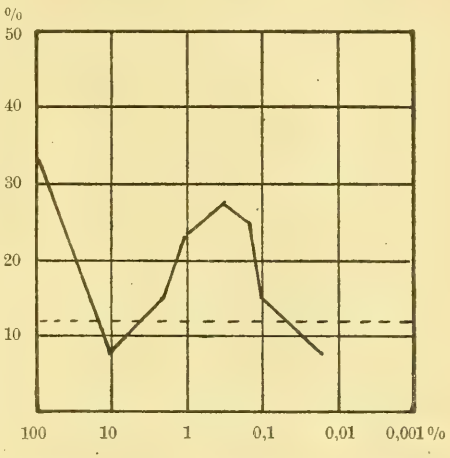


Fig. 3. ---- Phagozytose in 0,9 % NaCl. —— Phagozytose in Serum verdünnt mit 0,9 % NaCl (Tabelle XI).

Nach diesen Erhöhungen geht bei folgenden Verdünnungen die Stärke der Aufnahme immer zurück, um bald einen konstanten Wert zu erreichen.

Aus unseren Versuchen ist also ersichtlich, dass die Wirkung von Serum und Serumverdünnungen auf die Aufnahme von Kohle durch Pferde-Leukozyten bei einer Einwirkungsdauer einer halben Stunde derartig ist, dass unverdünntes Serum die Phagozytose meistens fördert bezüglich einer NaCl-Lösung von 0,9 %, jedoch in vielen Fällen hemmt, dass geringere Verdünnungen immer hemmen, welche Hemmung durch Zusatz von 0,9 % NaCl in höherem Grade unterbleibt, so dass schliesslich eine Aufnahme wie in 0,9 % NaCl erreicht wird; in vielen Fällen können jedoch diese stärkere Verdünnungen eine Förderung der Phagozytose bezüglich 0,9 % NaCl aufweisen, welche sogar mehr betragen kann als jene des unverdünnten Serums.

c) Wie soll man nun die in den Kurven graphisch dargestellten Differenzen erklären?

Dazu ist es nach meiner Ansicht notwendig, anzunehmen, wie Rosenthal meint, dass sich hinsichtlich der Kohlenphagozytose sowohl fördernde als hemmende Stoffe im Serum befinden. Diese werden nicht nur einen günstigen oder schädlichen Einfluss direkt auf die Leukozyten ausüben können, sondern es ist auch möglich dadurch, dass Kohle mit ihrem mächtigen Absorptionsvermögen gewisse Stoffe aufnimmt und von diesen umhüllt wird, dass sie auf diese Weise eine günstige oder schädliche Wirkung auf die Phagozytose ausüben.

Wenn wir Serum als eine physiologische Kochsalzlösung mit fördernden und hemmenden Stoffen betrachten, so würden die ersteren wenn allein anwesend, eine Aufnahme herbeiführen, grösser als in 0,9 % NaCl; sind die letzteren jedoch auch anwesend, so wird diese Förderung weniger sein; sogar wenn diese in grösseren Quantitäten anwesend sind, so werden die Leukozyten weniger phagozytieren können als in 0,9 % NaCl. Ist also in irgendeinem unverdünnten Serum die Phagozytose grösser als in 0,9 % NaCl, so hat die Wirkung der fördernden Stoffe nicht nur den Unterschied des Grades der Aufnahme in diesen Flüssigkeiten verursacht, sondern diese beträgt bedeutend mehr; sie müssen zudem die hemmende Wirkung der schädlichen Stoffe neutralisieren. Die Stärke der Aufnahme, welche man im Serum konstatiert, ist das Resultat der Wirkung der günstigen und schädlichen Stoffe. So kann man sich denken, dass auch in einem Serum mit einer geringeren Phagozytose als 0,9 % NaCl sich fördernde Stoffe befinden können; dort aber sind die hemmenden Stoffe in solch einer grossen Konzentration vorhanden, dass die ersteren die Wirkung der letzteren nicht aufheben können, wenn sie auch in einer gleichen Quantität als in einem Serum mit höherer Phagozytose als in 0,9 % NaCl anwesend sind. Die Förderung bezüglich 0,9 % NaCl durch unverdünntes Serum wird um so stärker sein, je nachdem es mehr fördernde oder weniger hemmende Stoffe gibt. Sind viel fördernde Stoffe und wenig hemmende da, so liegt der günstigste Fall vor. In dieser Weise wäre es gut zu erklären, woher die Phagozytose in Serum bald höher, bald niedriger ist als in physiologischer Kochsalzlösung.

Wenn wir das Serum verdünnen, so werden beide Arten von Stoffen bezüglich ihrer Konzentration abnehmen; wir sollten also erwarten,

dass das gleiche Verhältnis der Einwirkung der antagonistischen Stoffe sich zeigte, und dass also die günstige oder schädliche Wirkung der hinzugefügten 0,9 %iger NaCl-Lösung hervortreten würde; im Gegenteil bemerkt man in einer nicht zu starken Verdünnung, dass immer ein viel grösserer Einfluss von hemmenden als von fördernden Stoffen. ausgeht. Diese starke Hemmung könnte in verschiedener Weise zustande kommen:

1. die Wirkung der fördernden Stoffe nimmt durch Verdünnung in höherem Grade ab als die der hemmenden Stoffe;
2. die hemmenden Stoffe erhalten durch Verdünnung eine noch schädlichere Wirkung;
3. durch die Verdünnung des Serums entstehen neue schädliche Stoffe.

Wie es sich später herausstellen wird, ist die zweite Möglichkeit wahrscheinlich die richtige Erklärung; wirkt doch das Eiweiss, das eine kaum merkbare schädliche Wirkung zeigt, wenn Kohle während 30 Minuten der Aufnahme durch die Leukozyten ausgesetzt wird in einer konzentrierten Lösung dieses Stoffes in 0,9 % NaCl, bei geringerer Konzentration weit schädlicher. Später wollen wir sehen, worauf diese Wirkung sich gründet. Bei grösseren Verdünnungen wird der Einfluss des Zusatzes von 0,9 % NaCl in einfacherer Weise hervortreten; die Hemmung nimmt jetzt ab durch die Verdünnung der hemmenden Stoffe. Jedoch wird bei ziemlich starker Verdünnung die hemmende Wirkung sich noch zeigen, und diese wäre noch grösser, wenn nicht in dem Medium noch die Phagozytose fördernden Stoffe des Serums anwesend wären, welche die hemmenden Stoffe teilweise neutralisieren werden.

In vielen Fällen zeigt es sich nun, dass in diesem geringen Quantum die fördernden Stoffe das Übergewicht erlangen, deshalb vielleicht, weil die Wirkung der hemmenden Stoffe, bezüglich ihrer Quantität und Qualität, schon in weniger starken Verdünnungen erschöpft ist als die der fördernden. Hierdurch könnte dann die günstige Wirkung des Serums in sehr geringer Quantität entstehen.

3. Einfluss der Zeitdauer, während welcher Phagozyten und Kohle zusammen sind, auf den Phagozytosegrad.

Die oben erwähnten Resultate wurden erzielt, wenn die Leukozyten während 30 Minuten auf die Kohle einwirkten. Es erhebt sich jetzt die Frage:

Erhalten sich diese Verhältnisse der Stärke der Phagozytose in 0,9% NaCl, unverdünntem und verdünntem Serum auch bei einer längeren Einwirkungsdauer als 30 Minuten?

Bei den Untersuchungen über den Einfluss der Reaktionszeit auf die Phagozytose von Bakterien konstatierten alle Forscher, dass bei Verlängerung dieser Zeit die Grösse der Aufnahme zunimmt, und zwar bis ein gewisses Maximum erreicht ist. Das gleiche wurde festgestellt für neutrale Partikelchen unter anderem von Hamburger[1]) für Kohle und von Dudgeon und Shattock[2]) für Melanin.

Dabei fragte man sich bisweilen auch, ob, wenn die Expositionszeit lange genug wäre, die Phagozytose in Serum und in physiologischer Kochsalzlösung den gleichen Höhepunkt erreichen würde. Hierüber sind die erzielten Resultate jedoch verschieden. Löhlein[3]) und andere konstatierten, dass bei einer Einwirkung von langer Dauer die Aufnahme in beiden Fällen die nämliche wurde, wenn er Colibazillen durch Leukozyten aufnehmen liess. Hannema[4]) dagegen beobachtete bei Tuberkelbazillen, dass nach einiger Zeit die Phagozytose zwar zugenommen hatte in beiden, dass aber die Differenz noch grösser geworden war. Wulff[5]) schliesst aus seinen Untersuchungen mit Colibakterien, dass das Verhältnis zwischen der Normalserum-Phagozytose und der Phagozytose in 0,9% NaCl konstant und unabhängig von der Expositionszeit ist.

Bei Bakterien empfindet man den Nachteil, dass nach gewisser Zeit diese in den Leukozyten degeneriert sein können, weshalb man meistens die Einwirkung längerer Zeit nicht verfolgen kann.

Hamburger beobachtete den Einfluss der Expositionszeit bei der Einwirkung verschiedener Faktoren auf die Leukozyten. Er fragte sich doch, ob eine erzielte Förderung oder Hemmung der Phagozytose abhängig sei von der Vermehrung oder Verminderung der Fähigkeit zur Aufnahme, wodurch bei Leukozyten, welche in der normalen Flüssigkeit gerade keine Kohle aufnehmen, dies durch

1) Physik.-chem. Untersuchungen über Phagozyten. 1912.
2) Proc. Roy. Soc. Ser. B t. 80. 1908.
3) Ann. Inst. Pasteur t. 20 p. 939. 1906.
4) Dissertation S. 35. Amsterdam 1908.
5) Zeitschr. f. Immunitätsforschung Bd. 19 S. 549. 1906.

Zusatz eines anderen Stoffes dasselbe doch tun oder im Gegenteil, oder ob die Stoffe nur eine Beschleunigung der Aufnahme oder eine Verzögerung derselben ergeben, so dass während einer bestimmten Expositionszeit die Anzahl der kohlehaltigen Leukozyten vermehrt oder vermindert ist. So wirkten anisotonische Lösungen negativ inotrop, mehrere Leukozyten wurden ja in ihrer Wirkung gelähmt, Calcium zeigte eine positiv chronotrope Wirkung, denn nach zwei Stunden war in reiner 0,9% NaCl sowohl wie in jener, in welcher Calcium gelöst war, dieselbe Stärke der Phagozytose erreicht; jedoch war bei Anwesenheit von Calcium diese auch schon nach einer Stunde erreicht, in physiologischer Kochsalzlösung erst nach $1^1/_2$ Stunden, während dagegen bei den anisotonischen Lösungen nach zwei Stunden, wenn hier das Maximum erreicht war, eine geringere Aufnahme zu finden war. Ebenso wie durch Calcium war die Förderung durch Chloroform positiv-chronotroper Natur.

Bei der Einwirkung von Serum auf die Phagozytose von Kohle ist es nicht so leicht zu beweisen, in welcher Weise eine Förderung oder Hemmung zustande kommt. Denn ausser den Stoffen, welche auf die Leukozyten einwirken, werden sich im Serum Stoffe befinden, welche die Eigenschaften der Partikelchen umändern, und so wird es sehr gut möglich sein, dass bei einer hohen Phagozytose von Kohle in Serum die Leukozyten weniger Arbeit zu verrichten brauchen als ohne Serum, zum Beispiel dadurch, dass die Kohle sich derartig umändern kann, dass die Aufnahme der Partikelchen viel leichter zustande kommt.

Um nun zu prüfen, wie sich der Einfluss der Expositionszeit geltend machen wird auf die Einwirkung des Serums und dessen Verdünnungen bei der Aufnahme von Kohle durch die Leukozyten des Pferdes, versuchten wir eine Verdünnung zu gebrauchen, deren Wirkung eine möglichst stark hemmende, und eine, deren Wirkung eine möglichst stark fördernde wäre.

Wie wir gesehen haben, befinden sich diese maximale Hemmung und Förderung nicht immer bei denselben Konzentrationen, und ausserdem ist es nicht immer möglich, die letztere fest zu stellen. Zuerst mussten also einige Vorversuche stattfinden, ob man überhaupt und bei welcher Konzentration man diese Verminderung und Vermehrung erhält. Das dritte Mal gelang es, ein Serum zu finden, dessen stärkere Verdünnung eine Förderung herbeiführte. Weil Zählen zuviel Zeit in Anspruch nahm, wurde dabei der Grad der

Phagozytose geschätzt. Eine Verdünnung 1 : 20 gab eine starke Verminderung und eine von 1 : 500 eine starke Vermehrung. Nachher stellte sich aber heraus, dass diese Schätzung nicht sehr glücklich genannt werden konnte, denn die Verdünnung 1 : 20 zeigte zwar eine Verminderung unverdünntem Serum gegenüber, jedoch nicht so sehr gegenüber physiologischer Kochsalzlösung.

Die Kohle wurde also 15 Minuten, 30 Minuten, 60 Minuten, 90 Minuten und 120 Minuten der Einwirkung der Leukozyten ausgesetzt in:

1. 0,9 % NaCl;
2. unverdünntem Serum;
3. 5 % Serum in 0,9 % NaCl;
4. 0,2 % Serum in 0,9 % NaCl.

Es zeigte sich, dass die Zählung in den Seris, in welche die Leukozyten eine Zeitlang auf die Kohle eingewirkt hatten, ziemlich schwierig war, weil mehrere Phagozyten, welche sich mit Kohle gefüllt hatten, zusammengeklumpt waren.

Tabellen XXII und XXIIa enthalten die Resultate dieser Versuche:

Tabelle XXII.

Expositionszeit Min.	Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
15	0,9 % NaCl	$\frac{83}{551} \times 100 = 14{,}4\,\%$
15	Unverdünntes Serum	$\frac{151}{445} \times 100 = 33{,}9\,\%$
15	5,0 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{104}{626} \times 100 = 16{,}6\,\%$
15	0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{196}{507} \times 100 = 38{,}6\,\%$
30	0,9 % NaCl	$\frac{89}{481} \times 100 = 18{,}5\,\%$
30	Unverdünntes Serum	$\frac{61}{413} \times 100 = 38{,}8\,\%$
30	5,0 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{69}{461} \times 100 = 15{,}0\,\%$
30	0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{172}{524} \times 100 = 32{,}8\,\%$

Tabelle XXII (Fortsetzung).

Expositionszeit Min.	Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
60	0,9 % NaCl	$\frac{143}{449} \times 100 = 31{,}8\,\%$
60	Unverdünntes Serum	$\frac{208}{385} \times 100 = 54{,}0\,\%$
60	5,0 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{121}{492} \times 100 = 24{,}5\,\%$
60	0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{165}{448} \times 100 = 36{,}8\,\%$
90	0,9 % NaCl	$\frac{132}{415} \times 100 = 34{,}2\,\%$
90	Unverdünntes Serum	$\frac{353}{476} \times 100 = 74{,}1\,\%$
90	5,0 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{153}{464} \times 100 = 33{,}0\,\%$
90	0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{187}{461} \times 100 = 40{,}5\,\%$
120	0,9 % NaCl	$\frac{155}{465} \times 100 = 29{,}0\,\%$
120	Unverdünntes Serum	$\frac{291}{380} \times 100 = 76{,}2\,\%$
120	5,0 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{185}{449} \times 100 = 41{,}2\,\%$
120	0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{175}{448} \times 100 = 38{,}0\,\%$

Mehr übersichtlich ist also das Resultat:

Tabelle XXII a.

Expositionszeit	15 Min.	30 Min.	60 Min.	90 Min.	120 Min.
Phagozytose in 0,9 % NaCl	14,4 %	18,5 %	31,8 %	34,2 %	29,0 %
Phagozytose in Serum . .	33,9 %	38,8 %	54,0 %	74,1 %	76,5 %
Phagozytose in 5,0 % Serum	16,6 %	15,0 %	24,5 %	33,0 %	41,2 %
Phagozytose in 0,2 % Serum	38,6 %	32,8 %	36,8 %	40,5 %	38,3 %

Es ist wohl deutlich zu ersehen, dass in den meisten Fällen nach einer Einwirkung von 2 Stunden das Maximum von Phagozytose für Kohle erreicht ist. Unverdünntes Serum ergibt nach 90 Minuten und nach 120 Minuten etwa dieselbe Stärke der Aufnahme; in

physiologischer Kochsalzlösung ist nach 2 Stunden der Prozentgehalt schon etwas geringer als nach 90 Minuten, das gleiche findet statt bei der Serumverdünnung 1 : 500; nur bei einer Verdünnung 1 : 20 ist nach 2 Stunden eine noch höhere Phagozytose erreicht als nach $1^1/_2$ Stunden.

Unverdünntes Serum ergibt bei einer Einwirkungsdauer von 15 Minuten eine deutliche Förderung bezüglich physiologischer Kochsalzlösung und zwar von 19,5 %, Serumverdünnung 1 : 20 zeigt bei der gleichen Dauer eine deutliche Verminderung bezüglich unverdünnten Serums; die Aufnahme beträgt etwas mehr als in 0,9 % NaCl; Serumverdünnung 1 : 500 ergibt eine viel höhere Phagozytose als physiologische Kochsalzlösung, und zwar 24,2 %, und sogar ein wenig höher als unverdünntes Serum.

Bei einer Einwirkungsdauer von 30 Minuten haben die Verhältnisse sich einigermaassen geändert; die Phagozytose hat im Vergleich mit jener nach 15 Minuten nicht viel zugenommen; die Aufnahme in Serum 1 : 500 ist sogar etwas geringer als dieselbe in unverdünntem Serum. Serumverdünnung 1 : 20 hat jetzt eine etwas geringere Aufnahme als 0,9 % NaCl.

Nach einer Einwirkung von 60 Minuten hat die Aufnahme bei allen zugenommen, ausgenommen bei Serumverdünnung 1 : 500, was bei einer Einwirkungsdauer von 90 Minuten noch mehr zutage tritt. Lässt man die Leukozyten 120 Minuten phagozytieren, so bemerken wir nur noch Zunahme bei einer Verdünnung 1 : 20.

Während 0,9 % NaCl höchstens nur eine Vermehrung von 19,8 % herbeiführen kann, wenn die Kohle länger als 15 Minuten den Leukozyten ausgesetzt wird, zeigt unverdünntes Serum eine Vermehrung von 42,6 %. Der günstige Einfluss von Serum wird also bei längerer Einwirkungsdauer immer grösser; die Aufnahme in 0,9 % NaCl mag noch so lange stattfinden, der Höhepunkt unverdünnten Serums bei gleicher Dauer wird nie erreicht.

Da Phagozytose in 5 % Serumverdünnung ist nach 2 Stunden auf 24,6 % gestiegen, also bedeutend weniger als in unverdünntem Serum. Jedoch kann man aus diesen Versuchen nicht schliessen, ob nicht nach Verlauf einer längeren Zeit eine noch stärkere Phagozytose zu erreichen wäre. Verdünntes Serum 1 : 20 erreicht auf jeden Fall schon nach 2 Stunden eine etwas grössere Aufnahme als physiologische Kochsalzlösung.

Was die Verdünnung 1 : 500 anbelangt, so sehen wir, dass schon in 15 Minuten das Maximum von Phagozytose erreicht ist. Wenn wir das Mittel aus den fünf Resultaten nehmen, so ist der Prozentgehalt 37,4 %. Wir sehen daher, dass, um die gleiche Stärke von Phagozytose zu erreichen, in 0,9 % NaCl und in einer Serumverdünnung 1 : 500, bei der ersteren Flüssigkeit die Leukozyten eine Einwirkung von 1½ Stunden erfordern, während bei der zweiten 15 Minuten genügen.

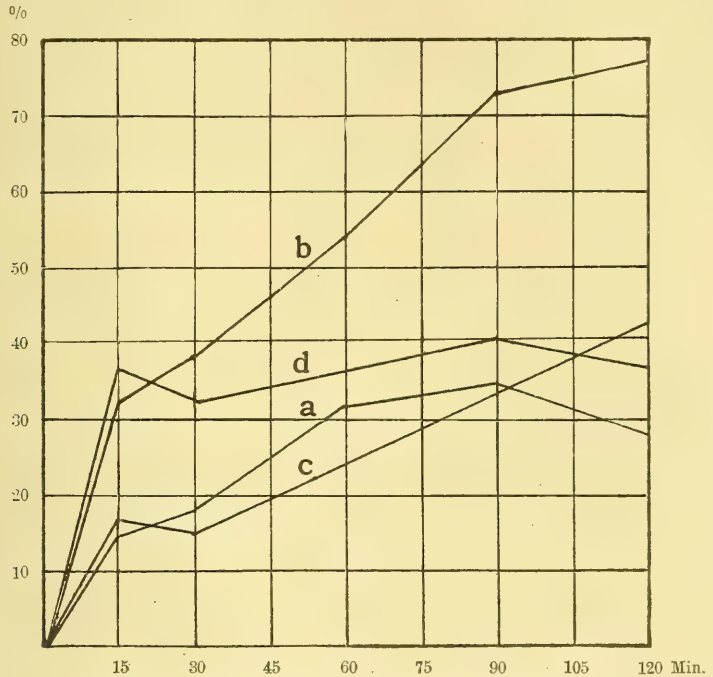


Fig. 4. *a* Phagozytose in 0,9 % NaCl, *b* Phagozytose in Serum, *c* Phagozytose in 5 % Serum, *d* Phagozytose in 0,2 % Serum.

Wir dürfen wohl annehmen, dass auf die Dauer diese Serumverdünnung höchstens in geringem Grade eine höhere Phagozytose als 0,9 % NaCl zu geben vermag. Die Aufnahmevermehrung, welche durch stärkere Verdünnung entsteht, ist also hauptsächlich eine zeitweilige; ein Minimum von Serum wird die Aufnahme beschleunigen, jedoch hebt sich diese schliesslich nur wenig über die von physiologischer Kochsalzlösung.

Hierdurch unterscheidet es sich also gerade vom unverdünnten Serum, bei welchem bei längerer Einwirkungsdauer die Differenz sogar grösser wurde, trotzdem sie bei kürzerer Dauer einen gleichen Grad von Phagozytose hätte zeigen können.

In Figur 4 haben wir zur Erörterung die Verhältnisse des Grades der Phagozytose in den verschiedenen Flüssigkeiten bei den verschiedenen Einwirkungszeiten graphisch dargestellt.

Der Einfluss einer längeren Einwirkungszeit zeigt also, dass in unverdünntem Serum die Phagozytose-Förderung bezüglich physiologischer Kochsalzlösung noch grösser wird, dass in einer schwachen Verdünnung die Phagozytose höchstwahrscheinlich mehr steigt als in 0,9% NaCl, wobei es aber sehr fraglich ist, ob in jener die Stärke unverdünnten Serums erreicht werden kann, und dass die Wirkung starker Serumverdünnungen sich hauptsächlich gründet auf die Beschleunigung der Aufnahme in physiologischer Kochsalzlösung.

4. Einfluss der Erhitzung von Serum und Serumgemischen.

Bei den bisherigen Untersuchungen haben wir immer frisches Serum gebraucht oder Serum, welches während 24 Stunden bei 0° aufbewahrt war.

Werden nun die Serumstoffe, welche die Kohlenaufnahme fördern und hemmen, in Serum, welches eine halbe Stunde bei 58° erhitzt ist, noch denselben Einfluss ausüben, und wie werden dann die Verhältnisse?

Zur Beantwortung dieser Frage haben wir Versuche angestellt, bei welchen die Einwirkungsdauer der Leukozyten auf Kohle 30 Minuten betrug, und solche, bei welcher diese Zeit zur Beobachtung des Einflusses der Expositionszeit verschieden lange genommen war.

a) Die Einwirkungsdauer beträgt 30 Minuten.

Weil man bei der Phagozytose von Bakterien konstatierte, dass die fördernden Stoffe einen stärker nachteiligen Einfluss durch die Erhitzung in verdünntem als in konzentriertem Zustande empfinden, haben wir sowohl Verdünnungen untersucht, welche als solche erhitzt waren, als solche, welche wir erst nachher, nachdem das unverdünnte Serum erhitzt worden war, bereitet hatten.

Untersucht wurden also bei einer Einwirkungsdauer von 30 Minuten:

I. 0,9% NaCl, frisches Serum, 10% Serum und 0,01% Serum (welche sbei Schätzung eine Phagozytose-Förderung herbeiführte);

II. dieselben Flüssigkeiten, jedoch während einer halben Stunde bei 58° erhitzt;

III. dieselben, deren unverdünntes Serum während einer halben Stunde erhitzt war, und von welchen darauf die Verdünnungen bereitet worden waren.

Aus den Tabellen XXIII und XXIIIa werden wir ersehen, dass nach Erhitzung in Serum und in seinen Verdünnungen die Phagozytose vermindert ist.

Tabelle XXIII.

Nr.	Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
I.	0,9 % NaCl	$\frac{205}{557} \times 100 = 36{,}8\,\%$
	Unverdünntes Serum	$\frac{318}{664} \times 100 = 47{,}9\,\%$
	10,0 % Serum in 0,9 % NaCl .	$\frac{32}{651} \times 100 = 4{,}9\,\%$
	0,01 % „ „ 0,9 % „ .	$\frac{272}{647} \times 100 = 42{,}0\,\%$
II.	0,9 % NaCl	$\frac{195}{529} \times 100 = 36{,}8\,\%$
	Unverdünntes Serum	$\frac{18}{675} \times 100 = 2{,}7\,\%$
	10,0 % Serum in 0,9 % NaCl .	$\frac{13}{593} \times 100 = 2{,}2\,\%$
	0,01 % „ „ 0,9 % „ .	$\frac{208}{735} \times 100 = 29{,}7\,\%$
III.	0,9 % NaCl	$\frac{202}{573} \times 100 = 35{,}0\,\%$
	Unverdünntes Serum	$\frac{27}{637} \times 100 = 4{,}2\,\%$
	10,0 % Serum in 0,9 % NaCl .	$\frac{7}{623} \times 100 = 1{,}1\,\%$
	0,01 % „ „ 0,9 % „ .	$\frac{263}{790} \times 100 = 32{,}0\,\%$

Mehr Übersicht bietet also das Resultat:

Tabelle XXIIIa.

Nr.	I	II	III
0,9 % NaCl.	36,8 %	36,8 %	35,0 %
Unverdünntes Serum.	47,9 %	2,7 %	4,2 %
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl. . . .	4,9 %	2,2 %	1,1 %
0,01 % „ „ 0,9 % „	42,0 %	29,7 %	32,0 %

Während in frischem, unverdünntem Serum die Aufnahme 11,1 % mehr beträgt als in 0,9 % NaCl, hat dieselbe in erhitztem Serum stark abgenommen, von 47,9 % bis 2,7 %, also 44,5 %; sie erreicht somit einen Wert stark unter derselben in 0,9 % NaCl.

Ebenfalls sehen wir bei Serumverdünnung 1 : 10, welche in nicht erhitztem Zustande nur eine Phagozytose von 4,9 % herbeiführt, noch den Einfluss der Erhitzung; die Aufnahme geht zurück bis auf 2,2 % und 1,1 %.

Die Aufnahme in Serumverdünnung 1 : 10 000 beträgt etwas mehr als in 0,9 % NaCl; nach Erhitzung entsteht das Gegenteil; die Stärke ist nun 29,7 % und 32 %, indem in 0,9 % NaCl diese 36,8 % und 35 % ist.

Was den Unterschied in Phagozytose in Verdünnungen betrifft, welche als solche erhitzt oder aus erhitztem, unverdünntem Serum bereitet sind, so ist dieser nicht deutlich ausgesprochen. Während bei einer Verdünnung 1 : 10000 in III die Aufnahme etwas geringer ist als in II, ist es bei einer Verdünnung 1 : 10 gerade das Umgekehrte.

Nach Erhitzung entsteht also in unverdünntem Serum bei einer Einwirkungsdauer von 30 Minuten eine starke Hemmung bezüglich der Phagozytose in 0,9 % NaCl; eine Aufnahme findet kaum statt, ebensowenig wie in einer geringeren Verdünnung zum Beispiel 1:10, in welcher die schon bestehende starke Hemmung noch erhöht wird; in grösseren Serumverdünnungen, zum Beispiel 1 : 10000, zeigt sich auch noch, obwohl in geringem Grade, eine nachteilige Wirkung der Erhitzung.

Hemmende Stoffe sind folglich im erhitztem[1]) Serum bis in geringen Konzentrationen überwiegend.

Rosenthal[2]) beobachtete ebenfalls, dass erhitztes, unverdünntes Serum sehr selten die Kohlenphagozytose förderte, doch dass es im

1) Der Ausdruck „inaktives Serum", welchen man für bei 58° C. erhitztes Serum benutzt, eignet sich wohl am wenigsten bei der Phagozytose von Kohle, man würde dann ja denselben Aufnahmegrad erwarten wie in 0,9 % NaCl. Trotzdem werden wir dann und wann hier ebenso wie bei der Phagozytose von Amylum, obwohl unrichtigerweise, dieser Gewohnheit folgen.

2) Zentralbl. f. Bakt. Abt. I, Refer. Bd. 44, Beilage.

Gegenteil diese meistens hemmte. Er konstatierte weiter, dass die Resultate verschieden waren je nach der Art der Kohle, welche benutzt wurde: Russ, erhalten, indem eine Porzellanplatte mit Russ mittels einer Toluolflamme bedeckt wurde, zeigte keinen Unterschied zwischen einer 0,9 % NaCl-Lösung, frischem, konzentriertem, verdünntem und erhitztem Serum; bei Lampenkohle, erhalten aus Graphit, durch das Aneinanderreiben von Bogenlampenstiften, und bei reiner Blutkohle gab es grosse Unterschiede: die stärkste Phagozytose war in konzentriertem, frischem Serum, die übrigen verhielten sich ganz verschieden. Während die Phagozytose der Lampenkohle durch das erhitzte Serum nicht gefördert wurde, wurde die der Blutkohle deutlich gehemmt, im Vergleich mit der Aufnahme in physiologischer Kochsalzlösung.

b) Einfluss der Expositionszeit.

Zeigt sich diese Hemmung des erhitzten Serums auch bei einer längeren Expositionszeit?

Während einige Forscher bei Bakterien konstatierten, dass bei längerer Einwirkung die Aufnahme in aktivem und in unaktivem Serum die nämliche würde, konnten andere dies nicht beobachten; letzteres zeigte immer noch eine geringere Phagozytose.

Der Grad der Phagozytose wurde also bestimmt nach einer Einwirkungsdauer von 30 Minuten, 1 Stunde, 1½ Stunde, 2 Stunden, 3½ Stunden und 4½ Stunden in frischem und in erhitztem Serum und in 0,9 % NaCl.

Die Resultate findet man in Tabellen XXIV und XXIVa.

Tabelle XXIV.

Expositionszeit	Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
30 Min.	0,9 % NaCl	$\frac{21}{634} \times 100 = 3{,}3\,\%$
30 „	Aktives Serum	$\frac{173}{954} \times 100 = 18{,}1\,\%$
30 „	Inaktives Serum	$\frac{4}{583} \times 100 = 0{,}7\,\%$

Tabelle XXIV (Fortsetzung).

Expositionszeit	Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
1 Stde.	0,9 % NaCl	$\frac{23}{622} \times 100 = 3{,}7\,\%$
1 „	Aktives Serum	$\frac{165}{604} \times 100 = 27{,}8\,\%$
1 „	Inaktives Serum	$\frac{54}{596} \times 100 = 9{,}1\,\%$
$1^1/_2$ Stdn.	0,9 % NaCl	$\frac{16}{698} \times 100 = 2{,}3\,\%$
$1^1/_2$ „	Aktives Serum	$\frac{172}{632} \times 100 = 27{,}1\,\%$
$1^1/_2$ „	Inaktives Serum	$\frac{47}{620} \times 100 = 7{,}6\,\%$
$2^1/_2$ Stdn.	0,9 % NaCl	$\frac{41}{556} \times 100 = 7{,}6\,\%$
$2^1/_2$ „	Aktives Serum	$\frac{217}{488} \times 100 = 44{,}4\,\%$
$2^1/_2$ „	Inaktives Serum	$\frac{105}{503} \times 100 = 20{,}8\,\%$
$3^1/_2$ Stdn.	Inaktives Serum	$\frac{97}{534} \times 100 = 18{,}1\,\%$
$4^1/_2$ Stdn.	Inaktives Serum	$\frac{201}{555} \times 100 = 36{,}2\,\%$

Mehr übersichtlich ist also das Resultat:

Tabelle XXIV a.

Expositionszeit	$^1/_2$ St.	1 St.	$1^1/_2$ St.	$2^1/_2$ St.	$3^1/_2$ St.	$4^1/_2$ St.
Phagozytose in 0,9 % NaCl. .	1,3 %	3,7 %	2,3 %	7,6 %	—	—
„ „ aktivem Serum	28,1 %	27,8 %	27,7 %	44,4 %	—	—
„ „ inaktivem „	0,7 %	9,1 %	7,6 %	20,8 %	18,1 %	36,2 %

Hierbei stellt sich heraus, dass 0,9 % NaCl nach 30 Minuten nur eine geringe Phagozytose ergibt, und dass nach längerer Zeit diese in geringem Grade gestiegen ist. Höchstwahrscheinlich ist hier ein Fehler eingeschlichen; die Bilder waren aber richtig, nach $1^1/_2$ Stunden und $2^1/_2$ Stunden waren die Leukozyten nicht mehr so scharf begrenzt. In frischem Serum waren die Bilder auch deutlich; bei Einwirkung während $1^1/_2$ und $2^1/_2$ Stunden waren die Leukozyten,

welche Kohle aufgenommen hatten, nicht mehr so deutlich zu sehen. Sie waren durchsichtiger, und es war oft gar schwierig, den Rand der Phagozyten um die aufgenommene Kohle zu unterscheiden. Im Gegensatz dazu haben sich die Leukozyten in erhitztem Serum nach einer Einwirkung von $2^1/_2$ Stunden ganz gut erhalten; darin sind nur nach $4^1/_2$ Stunden die weissen Blutkörperchen, welche phagozytiert haben, nicht mehr so scharf zu erblicken, obwohl besser sichtbar als in aktivem Serum nach $2^1/_2$ Stunden. Bei solch einer langen Einwirkungsdauer waren sie meistens ganz angefüllt mit Kohle.

Die Aufnahme in inaktivem Serum ist nach $^1/_2$ Stunde fast negativ, beträgt nur 0,7 %, steigt jedoch allmählich, wodurch nach $4^1/_2$ Stunden eine Stärke von 36,2 % erreicht ist.

Die höchste Phagozytose, welche frisches Serum erreichen kann, ist 44,4 %; wir dürfen aber annehmen, wie aus Tabelle XXII ersichtlich ist, dass nach 2 Stunden das Maximum der Aufnahme in dieser Flüssigkeit erreicht ist. Dieser Wert ist also nur wenig höher als der des erhitzten Serums.

Tabelle XXV zeigt ebenfalls die gleichen Resultate; schon nach 2 Stunden ist bei diesem Versuche in frischem und erhitztem Serum etwa dieselbe Stärke von Phagozytose erreicht.

Es ergibt sich mithin, dass die Aufnahme in 0,9 % NaCl, welche bei einer Einwirkungsdauer von 30 Minuten etwas mehr beträgt als die in erhitztem Serum, bei längerer Dauer zurückbleibt; nach 2 Stunden zum Beispiel entsteht durch das erhitzte Serum eine Förderung von 14,1 %.

Tabelle XXV.

Expositionszeit	Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
$^1/_2$ Stde.	0,9 % NaCl	$\frac{67}{766} \times 100 = 8{,}7\,\%$
$^1/_2$ „	Aktives Serum.	$\frac{112}{555} \times 100 = 20{,}0\,\%$
$^1/_2$ „	Inaktives Serum	$\frac{43}{582} \times 100 = 7{,}4\,\%$
$1^1/_2$ Stdn.	0,9 % NaCl	$\frac{90}{581} \times 100 = 17{,}3\,\%$
$1^1/_2$ „	Aktives Serum	$\frac{155}{436} \times 100 = 35{,}5\,\%$
$1^1/_2$ „	Inaktives Serum	$\frac{120}{484} \times 100 = 27{,}1\,\%$

Tabelle XXV (Fortsetzung).

Expositionszeit	Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
2 Stdn.	0,9 % NaCl	$\frac{70}{511} \times 100 = 13{,}7\,\%$
2 „	Aktives Serum	$\frac{154}{544} \times 100 = 28{,}3\,\%$
2 „	Inaktives Serum	$\frac{135}{490} \times 100 = 27{,}8\,\%$
4 Stdn.	0,9 % NaCl	$\frac{81}{466} \times 100 = 17{,}3\,\%$
4 „	Aktives Serum	Starke Agglutination der Leukozyten
4 „	Inaktives Serum	Idem

Aus diesem Versuche nimmt man also wahr, dass die Hemmung, welche durch das erhitzte Serum bei einer Einwirkungsdauer von 30 Minuten bezüglich der Phagotose in 0,9 % NaCl entstand, bei längerer Expositionszeit aufhört, sogar übergeht in eine Förderung, welche schliesslich nahezu ebensoviel beträgt wie die des frischen Serums.

C. Einfluss des unverdünnten heterologen Serums auf die Phagozytose von Kohle.

Kommen wir jetzt auf den Ausgangspunkt unsrer Untersuchungen zurück:

Welchen Einfluss zeigt heterologes Serum auf die Aufnahmefähigkeit der Pferdeleukozyten für Kohlepartikelchen?

Wie gesagt, konstatierten Hamburger und Hekma schon, dass in sehr starker Konzentration dieses Serum auf die Phagozytose von Kohle nachteilig wirkte.

Ist dies auch noch der Fall bei stärkeren Verdünnungen, oder entsteht dabei eine Beschleunigung der Phagozytose?

Nacheinander haben wir zur Beantwortung dieser Frage Schweine-, Rinder- und Kaninchenserum angewandt und zum Vergleich mit diesen Sera das Pferdeserum.

In diesen Flüssigkeiten, unverdünnt und in mehreren Verhältnissen verdünnt mit einer 0,9 %igen Nacl-Lösung wirkten die Pferdeleukozyten während einer halben Stunde auf die Kohle ein, und darauf wurde der Grad der Aufnahme beobachtet.

1. Pferdeleukozyten und Schweineserum.

Während in Tabelle XXVI Pferdeserum, unverdünnt, eine etwas höhere Aufnahme ergibt als 0,9 % NaCl und in schwächeren Verdünnungen eine starke Minderung zeigt, während bei folgenden Verdünnungen die Aufnahme wieder steigt, um bei Verdünnungen 1 : 10 000 und 1 : 100 000 erst jener in 0,9 % NaCl ähnlich zu werden, bemerken wir bei Schweineserum einen ganz anderen Verlauf. Unverdünntes Schweineserum ergibt überhaupt keine Phagozytose; in den geringen Verdünnungen nehmen die Leukozyten ebensowenig Partikelchen auf; erst bei einer Verdünnung 1 : 1000 kommt einige Aufnahme vor; die Hemmung wird vermindert durch die Verdünnung des Serums; infolgedessen ist bei Verdünnung 1 : 10 000 und 1 : 100 000 die Stärke von 0,9 % NaCl erreicht.

Tabelle XXVI.

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
Unverdünntes Schweineserum	Keine Phagozytose, geringe Agglomeration der Leukozyten
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl. . . .	Idem
1,0 % „ „ 0,9 % „	Idem
0,2 % „ „ 0,9 % „	Fast keine Phagozytose
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{20}{473} \times 100 = 4{,}2\ \%$
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{62}{475} \times 100 = 13{,}2\ \%$
0,001 % „ „ 0,9 % „	$\frac{69}{515} \times 100 = 13{,}4\ \%$
0,9 % NaCl I	$\frac{69}{480} \times 100 = 14{,}4\ \%$
0,9 % „ II	$\frac{64}{455} \times 100 = 14{,}1\ \%$

Tabelle XXVI (Fortsetzung).

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
Unverdünntes Pferdeserum I	$\frac{96}{528} \times 100 = 18{,}2\,\%$
„ „ II	$\frac{95}{522} \times 100 = 18{,}2\,\%$
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl	Sehr geringe Phagozytose
2,0 % „ „ 0,9 % „	Nur eine einzige Leukozyt hat phagozytiert
1,0 % „ „ 0,9 % „	Fast keine Phagozytose
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{32}{504} \times 100 = 5{,}5\,\%$
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{26}{401} \times 100 = 6{,}5\,\%$
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{61}{468} \times 100 = 12{,}8\,\%$
0,001 % „ „ 0,9 % „	$\frac{64}{503} \times 100 = 14{,}2\,\%$

Etwa das gleiche als aus Tabelle XXVI ergibt sich aus den Tabellen XXVII und XXVIII.

In beiden Fällen zeigt Schweineserum eine totale Beseitigung der Phagozytose bis zu einer Verdünnung 1:100. In Tabelle XXVII ist erst bei einer Verdünnung 1:10000 die Hemmung völlig aufgehoben, in Tabelle XXVIII schon bei einer Verdünnung 1:1000. Pferdeserum dagegen zeigt in der letzten Tabelle bei Verdünnung 1:10000 eine Förderung.

Tabelle XXVII.

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
Unverdünntes Schweineserum	Keine Phagozytose, Agglomeration der Leukozyten
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl	Idem
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{6}{360} \times 100 = 1{,}7\,\%$
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{37}{486} \times 100 = 7{,}6\,\%$
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{42}{446} \times 100 = 9{,}4\,\%$
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{96}{482} \times 100 = 19{,}9\,\%$
0,001 % „ „ 0,9 % „	$\frac{121}{455} \times 100 = 25{,}2\,\%$

Tabelle XXVII (Fortsetzung).

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
0,9 % NaCl I	$\frac{132}{511} \times 100 = 25{,}4\,\%$
0,9 % „ II	$\frac{106}{514} \times 100 = 20{,}6\,\%$
Unverdünntes Pferdeserum I	$\frac{50}{431} \times 100 = 11{,}6\,\%$
„ „ II	$\frac{56}{445} \times 100 = 12{,}6\,\%$
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{7}{361} \times 100 = 1{,}9\,\%$
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{15}{432} \times 100 = 3{,}5\,\%$
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{8}{316} \times 100 = 2{,}5\,\%$
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{55}{441} \times 100 = 12{,}4\,\%$
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{104}{465} \times 100 = 22{,}4\,\%$
0,001 % „ „ 0,9 % „	$\frac{122}{491} \times 100 = 24{,}8\,\%$

Tabelle XXVIII.

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
Unverdünntes Schweineserum	Agglomeration der Leukozyten 0 %
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl	„ „ „ 0 %
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{8}{209} \times 100 = 7{,}3\,\%$
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{57}{389} \times 100 = 14{,}7\,\%$
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{114}{531} \times 100 = 21{,}5\,\%$
0,02 % „ „ 0,9 % „	$\frac{105}{513} \times 100 = 19{,}8\,\%$
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{79}{414} \times 100 = 19{,}1\,\%$
0,001 % „ „ 0,9 % „	$\frac{97}{414} \times 100 = 23{,}5\,\%$
0,9 % NaCl I	$\frac{123}{450} \times 100 = 27{,}3\,\%$ } 25,1 %
0,9 % „ II	$\frac{112}{484} \times 100 = 22{,}9\,\%$ }

Tabelle XXVIII (Fortsetzung).

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
Unverdünntes Pferdeserum I	$\frac{129}{572} \times 100 = 22{,}5\,\%$
„ „ II	$\frac{73}{378} \times 100 = 19{,}6\,\%$
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{29}{384} \times 100 = 7{,}6\,\%$
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{21}{377} \times 100 = 5{,}6\,\%$
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{55}{472} \times 100 = 11{,}6\,\%$
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{94}{438} \times 100 = 21{,}5\,\%$
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{150}{479} \times 100 = 31{,}3\,\%$
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{114}{483} \times 100 = 23{,}6\,\%$

Bei der Einwirkung von Schweineserum auf die Kohlephagozytose kann man also nichts anderes konstatieren als Hemmung bis in geringe Verdünnungen.

Von einer Förderung der Phagozytose durch Spuren heterologen Serums kann nicht die Rede sein.

Ebensowenig war dies festzustellen, wenn wir den Grad der Aufnahme bestimmten im heterologen Serum, jedoch statt mit 0,9 % NaCl mit Pferdeserum verdünnt.

2. Pferdeleukozyten und Rinderserum.

Tabelle XXIX.

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
Unverdünntes Rinderserum I	Keine Phagozytose 0 % } 0,0 %
„ „ II	„ „ 0 % }
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{77}{487} \times 100 = 15{,}8\,\%$ } 15,9 %
10,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{71}{443} \times 100 = 16{,}0\,\%$ }
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{105}{661} \times 100 = 15{,}9\,\%$ } 18,3 %
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{92}{444} \times 100 = 20{,}7\,\%$ }

Tabelle XXIX (Fortsetzung).

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben	
1,0 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{114}{520} \times 100 = 22{,}0\,\%$	19,9 %
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{92}{517} \times 100 = 17{,}8\,\%$	
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{148}{536} \times 100 = 27{,}6\,\%$	25,85 %
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{101}{419} \times 100 = 24{,}1\,\%$	
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{125}{541} \times 100 = 23{,}1\,\%$	25,0 %
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{98}{365} \times 100 = 26{,}9\,\%$	
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{141}{509} \times 100 = 27{,}7\,\%$	
0,9 % NaCl I	$\frac{172}{683} \times 100 = 26{,}7\,\%$	27,65 %
0,9 % „ II	$\frac{127}{447} \times 100 = 28{,}6\,\%$	
Unverdünntes Pferdeserum I	$\frac{193}{467} \times 100 = 41{,}3\,\%$	39,05 %
„ „ II	$\frac{156}{424} \times 100 = 36{,}8\,\%$	
2,0 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{43}{598} \times 100 = 7{,}2\,\%$	9,4 %
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{61}{515} \times 100 = 11{,}6\,\%$	
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{105}{582} \times 100 = 18{,}0\,\%$	19,0 %
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{98}{490} \times 100 = 20{,}0\,\%$	
0,02 % „ „ 0,9 % „	$\frac{142}{434} \times 100 = 35{,}5\,\%$	33,65 %
0,02 % „ „ 0,9 % „	$\frac{108}{340} \times 100 = 31{,}8\,\%$	
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{142}{550} \times 100 = 25{,}9\,\%$	24,3 %
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{109}{482} \times 100 = 22{,}7\,\%$	

Was zuerst in den mit unverdünntem Rinderserum gefüllten Röhrchen schon makroskopisch auffiel, war das aussergewöhnlich starke Zusammenklumpen der Leukozyten, die Erscheinung der Kon-

glutination, eine Reaktion, welche sich in Form einer Agglutination zeigt, einer Zusammensetzung von Blutkörperchen unter dem Einfluss von heterologem Serum, und welche sich besonders im Blute der Rinder, im allgemeinen der Wiederkäuer, zeigt. Hier trat die Konglutination im unverdünnten Serum auf; auch in einer Verdünnung 1 : 100 war diese ebenfalls sehr deutlich; aber schon bei den folgenden Verdünnungen kam sie nicht mehr vor.

Es ist selbstverständlich, dass solch eine starke Zusammenballung der Phagozyten die Aufnahme der Kohlenpartikelchen sehr hemmt. Nach der Tabelle XXIX besitzt unverdünntes Pferdeserum eine stärkere Phagozytose als physiologische Kochsalzlösung. Sie nimmt bei einer Verdünnung 1 : 50 stark ab, um bei folgenden Verdünnungen wieder zuzunehmen, und erreicht sogar bei einer Verdünnung 1 : 5000 eine grössere Stärke als in 0,9 % NaCl. Unverdünntes Rinderserum dagegen zeigt durchaus keine Aufnahme. In einer Verdünnung 1 : 10 ist trotz der Konglutination schon eine mässige Phagozytose, vielleicht aber zu hoch geschätzt dadurch, dass man die Leukozyten so schwierig unterscheiden kann; bei weiteren Verdünnungen wird schon bald eine Aufnahme erreicht von gleicher Stärke als in physiologischer Kochsalzlösung. Jedoch kann man eine Vermehrung wie bei Pferdeserum in stärkeren Verdünnungen nicht konstatieren.

In Tabelle XXX tritt ebenfalls nichts anderes als eine Hemmung durch das Rinderserum hervor.

Tabelle XXX.

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
0,9 % NaCl	$\frac{123}{444} \times 100 = 25{,}4\,\%$
Unverdünntes Rinderserum I . . .	Fast keine Phagozytose, starke Konglutination
„ „ II	Idem
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl I . . .	$\frac{40}{538} \times 100 = 7{,}4\,\%$
10,0 % „ „ 0,9 % „ II . . .	$\frac{16}{418} \times 100 = 3{,}8\,\%$
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{81}{499} \times 100 = 16{,}3\,\%$
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{53}{479} \times 100 = 11{,}1\,\%$?
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{77}{381} \times 100 = 20{,}2\,\%$

3. Pferdeleukozyten und Kaninchenserum.

Tabelle XXXI.

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben
Unverdünntes Kaninchenserum I . .	0 %
„ „ II . .	0 %
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{5}{347} \times 100 = 1{,}4$ %
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{7}{482} \times 100 = 2{,}7$ %
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{7}{383} \times 100 = 1{,}8$ %
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{39}{463} \times 100 = 8{,}4$ %
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{71}{454} \times 100 = 15{,}6$ %
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{60}{438} \times 100 = 13{,}5$ %
0,9 % NaCl I	$\frac{52}{469} \times 100 = 11{,}1$ % } 10,5 %
0,9 % „ II	$\frac{44}{446} \times 100 = 9{,}9$ % }
Unverdünntes Pferdeserum I	$\frac{27}{445} \times 100 = 6{,}1$ %
„ „ II	$\frac{26}{404} \times 100 = 6{,}4$ %
1,0 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{13}{519} \times 100 = 2{,}5$ %
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{40}{576} \times 100 = 6{,}9$ %
0,1 % „ „ 0,9 % „	$\frac{55}{492} \times 100 = 11{,}2$ %
0,01 % „ „ 0,9 % „	$\frac{73}{442} \times 100 = 16{,}5$ %

Aus Tabelle XXXI zeigt sich, dass unverdünntes Kaninchenserum keine Aufnahme ergibt; in Verdünnungen nimmt diese jedoch immer zu, während sie bei Verdünnungen 1 : 1000 und 1 : 10 000 gleich oder vielleicht etwas höher als in physiologischer Kochsalzlösung ist. In unverdünntem Pferdeserum kommt nur eine geringe Phagozytose zustande, welche in einer Verdünnung 1 : 100 noch geringer und in einer Verdünnung 1 : 10 000 vielleicht etwas höher ist als in physiologischer Kochsalzlösung. Im Kaninchenserum kommt also bis zu einer Verdünnung 1 : 1000 nur Hemmung vor.

Tabelle XXXII.

Flüssigkeiten	Prozentgehalt der Leukozyten, welche Kohle aufgenommen haben	
Unverdünntes Kaninchenserum I . .	$\frac{33}{577} \times 100 = 5{,}7\,\%$	4,2 %
„ „ II . .	$\frac{13}{482} \times 100 = 2{,}7\,\%$	
10,0 % Serum in 0,9 % NaCl	$\frac{30}{537} \times 100 = 5{,}6\,\%$	
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{34}{594} \times 100 = 5{,}7\,\%$	5,7 %
2,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{33}{576} \times 100 = 5{,}7\,\%$	
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{34}{726} \times 100 = 4{,}7\,\%$	6,85 %
1,0 % „ „ 0,9 % „	$\frac{51}{566} \times 100 = 9{,}0\,\%$	
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{77}{472} \times 100 = 16{,}2\,\%$	17,25 %
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{83}{453} \times 100 = 18{,}3\,\%$	
0,02 % „ „ 0,9 % „	$\frac{112}{484} \times 100 = 23{,}1\,\%$	24,25 %
0,02 % „ „ 0,9 % „	$\frac{139}{508} \times 100 = 25{,}4\,\%$	
0,002 % „ „ 0,9 % „	$\frac{164}{495} \times 100 = 33{,}0\,\%$	28,7 %
0,002 % „ „ 0,9 % „	$\frac{116}{476} \times 100 = 24{,}0\,\%$	
0,9 % NaCl I	$\frac{156}{672} \times 100 = 23{,}2\,\%$	23,85 %
0,9 % „ II	$\frac{122}{497} \times 100 = 24{,}5\,\%$	
Unverdünntes Pferdeserum I	$\frac{209}{541} \times 100 = 38{,}6\,\%$	38,7 %
„ „ II	$\frac{187}{482} \times 100 = 38{,}8\,\%$	
2,0 % Serum in 0,9 % NaCl I . . .	$\frac{4}{461} \times 100 = 6{,}9\,\%$	4,6 %
2,0 % „ „ 0,9 % „ II . . .	$\frac{10}{430} \times 100 = 2{,}3\,\%$	
0,2 % „ „ 0,9 % „	$\frac{110}{503} \times 100 = 21{,}9\,\%$	
0,02 % „ „ 0,9 % „ I . . .	$\frac{118}{527} \times 100 = 22{,}2\,\%$	24,45 %
0,02 % „ „ 0,9 % „ II . . .	$\frac{115}{435} \times 100 = 26{,}7\,\%$	

Tageslichtspektren.

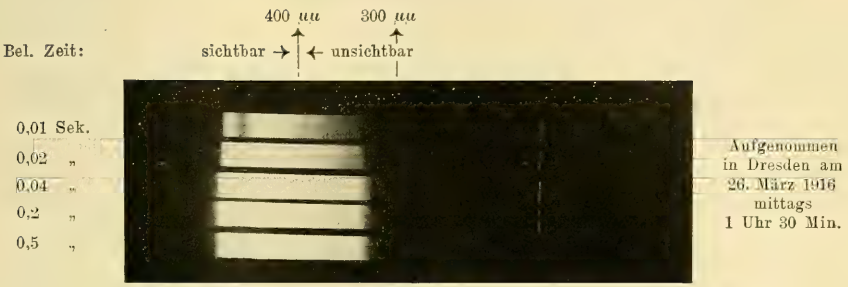


Fig. 1.

Lichtfilter für Ultraviolett.

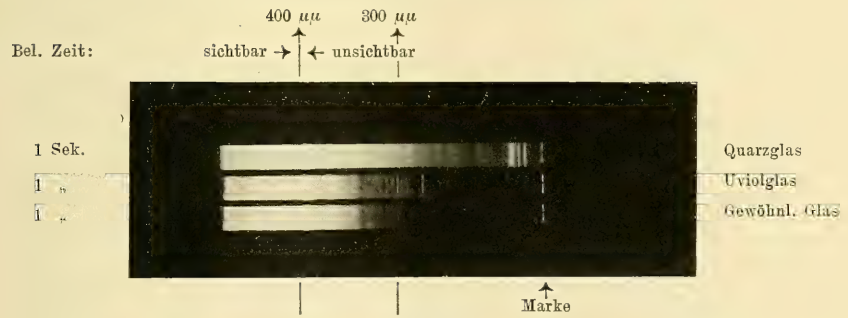


Fig. 2.

Verlag von Martin Hager, Bonn.

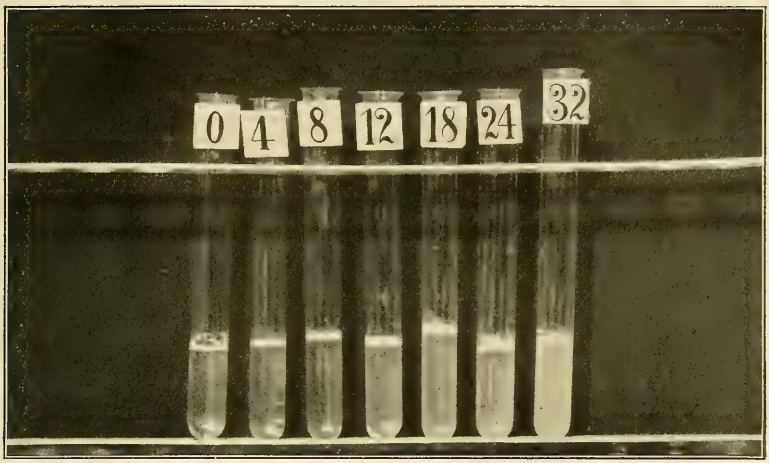


Fig. 1. Dialysiertes Eiweiss, Ammoniumsulfat-Reaktion.

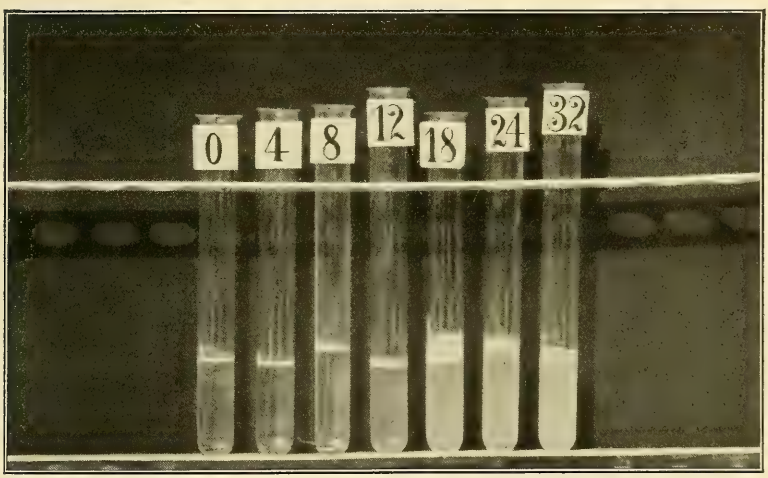


Fig. 2. Dialysiertes Eiweiss, 2 % Kochsalz, Ammoniumsulfat-Reaktion.

Verlag von Martin Hager, Bonn.

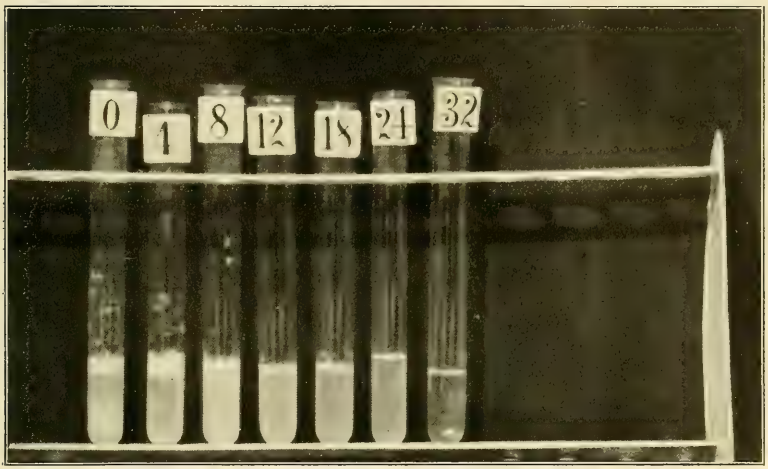


Fig. 1. Dialysiertes Eiweiss, 2 % Kochsalz, 1/4 % Kalilauge, Ammoniumsulfat-Reaktion.

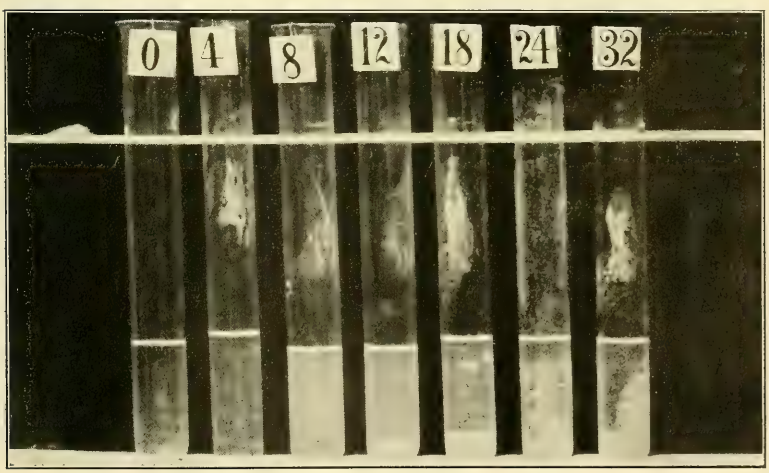
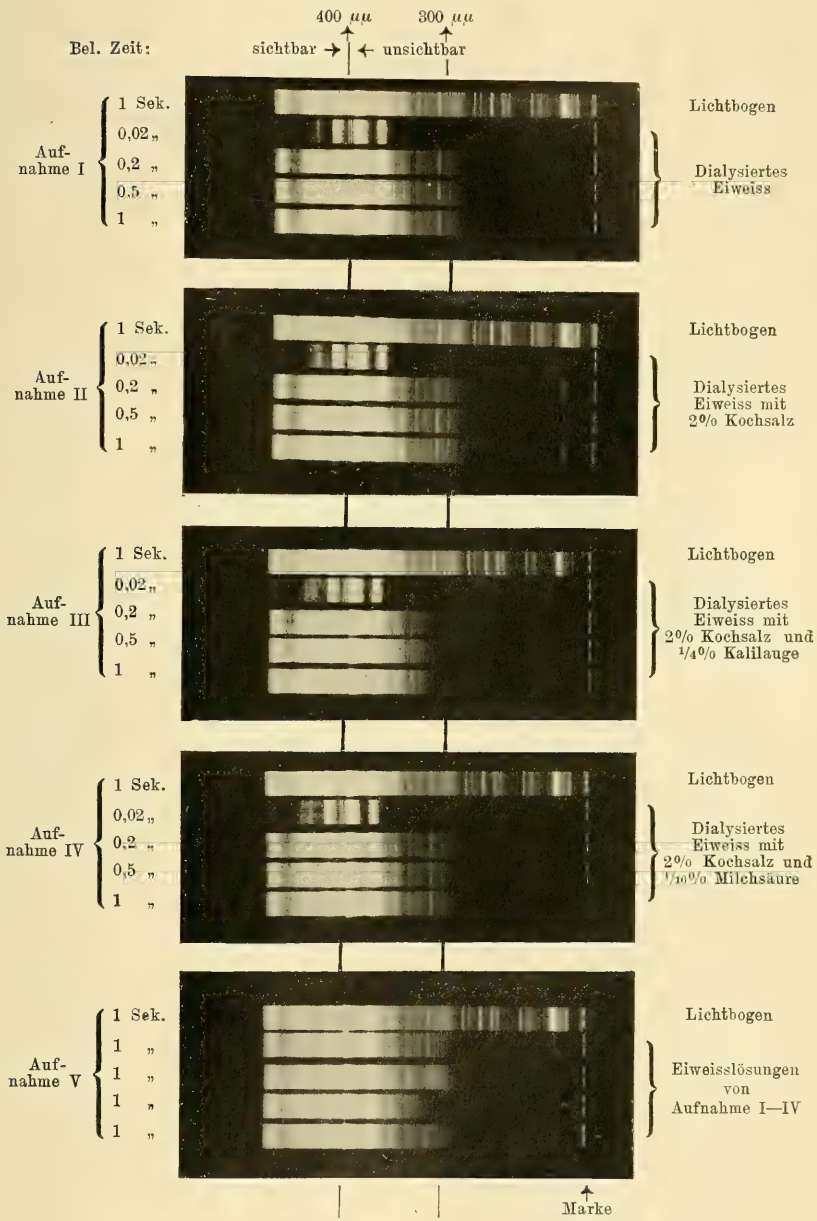


Fig. 2. Dialysiertes Eiweiss, 2 % Kochsalz, 1/16 % Milchsäure.

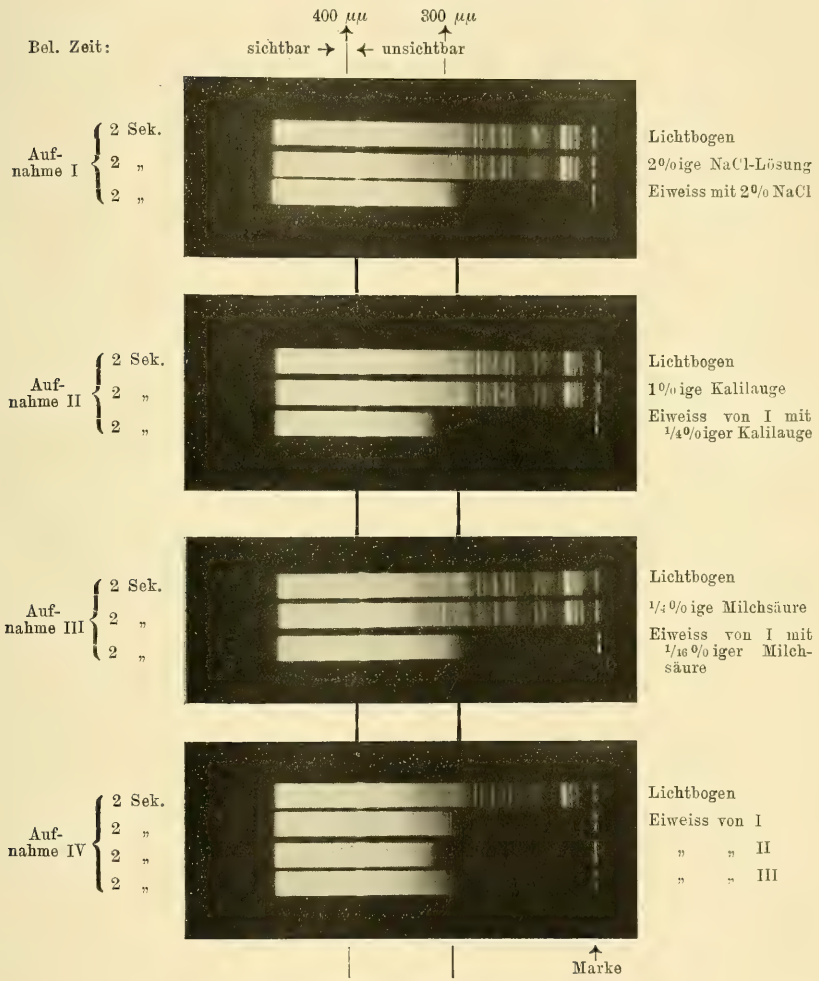
Verlag von Martin Hager, Bonn.

Dialysiertes Eiweiss.



Verlag von Martin Hager, Bonn.

Eiweiss in 2%iger Kochsalzlösung.



Verlag von Martin Hager, Bonn.

Ebenfalls in Tabelle XXXII hemmt unverdünntes Kaninchenserum die Phagozytose bis ungefähr 0 %, welche Hemmung nur bei einer Verdünnung 1 : 5000 aufgehört hat; ebensowie in Pferdeserum ist bei dieser Stärke von Serum eine Aufnahme, wie in 0,9 % NaCl erreicht.

4. Schlussfolgerung.

Aus diesen Untersuchungen über den Einfluss fremder Sera auf die Phagozytose von Kohlenpartikelchen bei einer Einwirkungsdauer von ½ Stunde stellt sich also heraus, dass die Aufnahme in diesen Flüssigkeiten in unverdünntem Zustande eine starke Hemmung erfährt bezüglich jener in eignem Serum sowohl als jener in physiologischer Kochsalzlösung; denn weder in Schweine- noch in Rinder- und Kaninchenserum nehmen die Leukozyten Kohle auf oder nur in sehr geringer Menge.

Bei all diesen heterologen Seris bleibt diese Hemmung bestehen, sogar bis in stärkere Verdünnungen; vielleicht ergibt Kaninchenserum bisweilen eine leichte Förderung.

Die hemmenden Stoffe, von welchen wir annehmen mussten, dass sie im homologen Serum die Kohlenaufnahme hinderten, werden im heterologen Serum in noch grösserer Quantität angetroffen werden, weshalb die Wirkung der fördernden Stoffe weder im unverdünnten oder sehr wenig verdünnten Serum noch in den starken Verdünnungen hervortreten kann.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Zürich.)

Über die Wirkung der Schilddrüse auf den Blutkreislauf.

Von

Adolf Oswald.

(Mit 40 Textfiguren.)

Die Wirkung der Schilddrüse auf den Blutkreislauf ist in den letzten 20 Jahren vielfach Gegenstand der Untersuchung gewesen. Die erreichten positiven Resultate stehen aber in keinem Verhältnis zum Umfang der darauf verwendeten Arbeit, denn tatsächlich herrscht sozusagen noch in keinem einzigen Punkte Einigkeit unter den Experimentatoren. Während die einen bei intravenöser Zufuhr von Schilddrüsenprodukten eine Wirkung auf den Blutdruck fanden, wird sie von anderen in Abrede gestellt, oder die einen fanden eine Drucksteigerung und die anderen eine Erniedrigung. Die einen konstatierten Pulsbeschleunigung, die anderen Verlangsamung, andere wiederum keine Veränderung des Rhythmus. Die einen stellten eine fördernde Wirkung auf die Ansprechbarkeit des Vagus und des Depressor fest und die anderen verneinten jede Beeinflussung nach dieser Richtung, oder aber man sprach von einer nicht spezifischen, vom Jodgehalt abhängigen Wirkung, die auch mit anderen jodhaltigen Eiweissstoffen oder -produkten erreichbar sei. Eine befriedigende Erklärung für diese Divergenzen ist bisher nicht zu finden.

Durchgeht man aufmerksam die Literatur, so wird man allerdings alsbald gewahr, dass durchaus nicht alle Arbeiten untereinander vergleichbar sind. Während die einen Experimentatoren Presssaft aus der Schilddrüse oder wässerige Extrakte (mit oder ohne Glyzerinzusatz) der frischen oder getrockneten Drüse verwandten, gebrauchten andere das Baumann'sche Jodothyrin. Weder die einen noch die anderen können aber ein endgültiges Resultat liefern. Denn in den Presssaft sowie in ein Vollextrakt gehen infolge Zer-

malmung des Drüsenkörpers Substanzen über, die in vivo nicht oder wenigstens nicht in der gleichen Menge in den Säftestrom gelangen, so dass Effekte ausgelöst werden können, die im lebenden Organismus gar nicht zustandekommen. Andererseits kommt das Jodothyrin als solches in der Schilddrüse nicht vor, sondern stellt ein künstliches Spaltungs- und teilweise auch Umwandlungsprodukt des eigentlichen Schilddrüsensekretes, des Jodthyreoglobulins[1]) dar. Es kann daher ebensogut physiologische Eigenschaften besitzen, die seiner Muttersubstanz nicht zukommen, wie auch solche eingebüsst haben, die dieser anhaften. Das letztere ist in der Tat in einer gewissen Beziehung nachgewiesen. So konnten Pick und Pineles[2]) ihre experimentell myxödematös gemachten Zicklein mit Jodothyrin nicht heilen, wohl aber mit Jodthyreoglobulin. Untersuchungen, die mit Jodothyrin angestellt sind, sagen somit nichts aus über das genuine Schilddrüsensekret. Den Physiologen und auch Pathologen interessiert aber das Drüsensekret, nicht ein künstliches, im Organismus nicht vorkommendes Spaltungs- und Umwandlungsprodukt desselben. Trotzdem nun aber das Jodthyreoglobulin uns jetzt schon seit 16 Jahren bekannt ist, werden die experimentellen Untersuchungen immer noch mit dem Baumann'schen Jodothyrin angestellt, und die damit gewonnenen Resultate übertönen die wenigen mit Jodthyreoglobulin erhobenen Befunde; ist man doch nur zu rasch bei der Hand, Beobachtungsresultate vom Jodothyrin auf das Jodthyreoglobulin ohne weiteres zu übertragen.

Ein zweiter Punkt, der beim Studium der Literatur auffällt, ist, dass für die Entscheidung der Frage der Wirksamkeit der Schilddrüse gegenüber den den Blutdruck und den Herzrhythmus beeinflussenden Nerven ganz verschiedenartige Methoden angewandt wurden, deren Gleichwertigkeit gar nicht erwiesen war.

Endlich will ich gleich vorwegnehmen, dass sich aus meinen Untersuchungen ergeben hat, dass bei den Versuchstieren individuelle und auch Rassenunterschiede bestehen, welche ein abweichendes Verhalten bedingen. Hierauf sind, wie wir sehen werden, manche unter-

1) Ad. Oswald, Die Eiweisskörper der Schilddrüse. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 27 S. 14. 1899.

2) E. P. Pick und F. Pineles, Untersuchungen über die physiologisch wirksame Substanz der Schilddrüse. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. 7 S. 518. 1909.

schiedliche Befunde und in gewisser Hinsicht entgegengesetzt lautende Resultate namentlich von Autoren, die nur eine Tierart oder Rasse zu ihren Versuchen verwendet haben, zurückzuführen.

Einen Modus besonderer Art schlugen die Arbeiten Asher's und seiner Mitarbeiter[1]) ein, die die Wirkung des Schilddrüsensekretes dadurch festzustellen suchten, dass sie die die Drüse versorgenden Nerven reizten und die danach beobachteten Effekte studierten. Wenn diese Untersuchungsart den Vorteil hat, die Verhältnisse im lebenden Körper möglichst nachzuahmen und durch Benützung der physiologischen Reizbahnen die Tätigkeit der Zelle nach Möglichkeit in der normalen Richtung zu belassen, somit die Absonderung eines möglichst physiologischen Sekretes zu gewährleisten, so ist damit nichts ausgesagt über die Natur dieses Sekretes, das heisst wir wissen nicht, welchem Bestandteil des Sekretes eine bestimmte Wirkung zuzuschreiben ist. Das Endziel der Physiologie wie der Pharmakologie ist aber, mit chemisch reinen Stoffen zu arbeiten und komplexe Wirksamkeiten in einzelne Glieder zu zerlegen. Diesem Postulat kann die Reizung eines Sekretionsnerven niemals genügen — so grossen Wert diese Methode auch nach anderer Richtung hat. Gleichviel will ich bemerken, dass die von Asher und seinen Mitarbeitern nach ihrer Methode gewonnenen Resultate mit den meinen übereinstimmen, was bei der grossen Verwirrung, die in der Schilddrüsenliteratur herrscht, gewiss als erfreulich zu bezeichnen ist.

Auf die Historik der Frage will ich nicht eingehen. Sie ist in vielen Abhandlungen und zusammenfassenden Darstellungen eingehend gewürdigt. Ausserdem kommt es mir weniger auf eine geschichtliche Darlegung der Tatsachen an als auf eine kritische Abwägung des bisher Erreichten. Diese werde ich zweckmässig jeweilen der Mitteilung meiner eignen Beobachtungen folgen lassen.

1. Herkunft und Herstellung des Versuchsmaterials.

Das für meine Versuche verwendete Jodthyreoglobulin stammte aus Schilddrüsen von Hammeln, Schweinen, Kälbern

1) L. Asher und M. Flack, Beiträge zur Physiologie der Drüsen. XVI. Mitteilung: Die innere Sekretion der Schilddrüse und die Bildung des inneren Sekretes unter dem Einfluss von Nervenreizung. Zeitschr. f. Biol. Bd. 55 S. 83. 1911. — L. Asher und W. v. Rodt, Die Wirkungen von Schilddrüsen- und Nebennierenprodukten und die sekretorische Innervation der Schilddrüse. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 26 Nr. 5. 1912.

und vom Menschen. Die Tierschilddrüsen erhielt ich aus dem hiesigen Schlachthause. Herrn Tierarzt Dr. Schellenberg bin ich für gewissenhafte Lieferung zu besonderem Danke verpflichtet, den ich auch hier abzustatten nicht versäumen möchte. Die Drüsen vom Menschen hatte ich von verschiedenen Kollegen und auch vom hiesigen Pathologischen Institut erhalten. Allen Herren, die durch bereitwilliges Entgegenkommen meine Untersuchungen förderten, sei an dieser Stelle mein aufrichtiger Dank ausgesprochen. Vom Menschen wurden normale Schilddrüsen und Kröpfe verwendet und von letzteren solche mit und ohne Kropfherz- oder Basedowsymptome. Von Tieren kamen ausserdem Kolloidkröpfe und einfach hyperplastische, kolloidfreie Strumen zur Verwendung. Die Herstellung des Jodthyreoglobulins erfolgte nach dem von mir seinerzeit ausgearbeiteten Verfahren [1]).

Da unter den Experimentatoren vielfach die Meinung zu herrschen scheint, die Herstellung sei mit besonderer Schwierigkeit verbunden — wenigstens erkläre ich mir nur so, dass auch noch bis in die letzte Zeit hinein Drüsenvollextrakte oder Presssaft oder das käufliche Baumann'sche Jodothyrin verwendet werden —, soll die Beschreibung des Verfahrens kurz wiederholt werden, wenn auch nur als Beleg dafür, dass es sehr einfach ist und auch dem chemisch weniger Geübten wenig Schwierigkeit bereiten dürfte.

Die zu Brei zerhackten Schilddrüsen werden mit Leitungswasser angerührt, ausgepresst und die Prozedur vier- bis fünfmal wiederholt. Die zusammengegossenen Auszüge werden mit der gleichen Menge kaltgesättigter Ammonsulfatlösung versetzt, der flockige Niederschlag nach einigen Stunden abfiltriert, in Wasser gelöst und nochmals in der gleichen Weise mit Ammonsulfat gefällt. Der abfiltrierte Niederschlag wird abermals in Wasser gelöst und die Lösung behufs Filtration auf mehrere Filter verteilt. Werden die erstmals durchgegangenen Filtrate mehrmals zurückgegossen, so fliesst alsdann eine wasserklare, wie Blutserum aussehende Lösung hindurch. Das klare Filtrat kann dann in zweifacher Weise weiterbehandelt werden: a) Es wird nochmals mit Ammonsulfatlösung in gleicher Weise wie vorher behandelt. Dabei entsteht ein schneeweisser, flockiger Niederschlag, der abfiltriert, in Wasser gelöst und die Lösung in Pergamentschläuchen gegen anfangs fliessendes, später destilliertes Wasser (bis

1) A. Oswald, l. c.

zur Sulfatfreiheit des Dialysates) dialysiert wird. Diese Lösung dient zu den experimentellen Versuchen am Tier. Will man die Substanz als solche herstellen, so versetzt man die wässerige, salzfreie Lösung mit starkem Alkohol, filtriert nach einigen Stunden die ausgeschiedenen, zu Boden gesetzten weissen Flocken, trocknet und verreibt sie zu Pulver. Dieses kann beliebig lange aufbewahrt werden. — b) Die Lösung wird mit sehr wenig verdünnter Essigsäure gefällt. Dabei entsteht ein weissflockiger Niederschlag, der abfiltriert und in mit wenig verdünnter Natronlauge versetztem Wasser gelöst wird. Diese Prozedur wird noch einmal wiederholt. Zuletzt wird abfiltriert und die Substanz getrocknet und zu Pulver zerrieben.

Das in Pulverform erhaltene Jodthyreoglobulin wird, wenn man es zu Versuchszwecken in Lösung braucht, mit schwach mit Natronlauge alkalisiertem Wasser versetzt (auf 1 g ca. 60 ccm Wasser und etwa 5 Tropfen 10 %ige Natronlauge) und 1—2 Stunden in den Brutofen gestellt. Dabei resultiert eine braune Lösung, die man mit verdünnter Salzsäure möglichst neutralisiert, ohne dass es zur Fällung kommt. Ist zu viel Säure zugesetzt worden, so bringt man so viel pulverisiertes Natriumbikarbonat hinzu, bis die Lösung sich klärt.

Zur Aufbewahrung eignen sich auch die durch Ammonsulfat erhaltenen Flocken. Sie können in verschlossener Flasche unter entsprechend verdünnter Ammonsulfatlösung beliebig lange aufbewahrt werden. Zum Gebrauch können sie selbst nach jahrelangem Stehen abfiltriert, in Wasser gelöst und vom Ammonsulfat durch Dialyse befreit werden.

Zu meinen Versuchen wurde selbstdargestelltes, unter Ammonsulfat konserviertes oder in Pulverform trocken aufbewahrtes Jodthyreoglobulin verwendet, ferner ein Präparat, das ich der Liebenswürdigkeit der Farbenfabriken Fr. Bayer & Co. in Leverkusen bei Köln verdanke, welche mir ein grösseres Quantum für anderweitige Versuche hergestellt haben. Das Baumann'sche Jodothyrin wurde mir ebenfalls freigebig von der gleichen Firma zur Verfügung gestellt, ebenso eine wasserlösliche Natronverbindung eines Jodothyrinpräparates. Ich spreche den Herren auch an dieser Stelle meinen Dank aus.

Es sei ausdrücklich noch darauf hingewiesen, dass durch Dialyse die Präparate von eventuell mitgerissenen, wirksamen, kristalloiden Körpern befreit wurden und dass durch diesen Umstand der Einwand

von vornherein beseitigt wurde, als sei nicht das Jodthyreoglobulin Träger der zu schildernden physiologischen Eigenschaften, sondern eine anhaftende kristalloide Substanz. Die Dialyse dauerte 3—5 × 24 Stunden gegen anfangs fliessendes, später destilliertes Wasser.

2. Methodik.

Als Versuchstiere wurden Kaninchen, Hunde und Katzen herangezogen. Zur Narkose wurde bei Kaninchen ausschliesslich Urethan verwendet, das den Tieren 1—1½ Stunden vor Beginn des Versuches in einer Menge von 1—2 g, je nach der Grösse, in 25 %iger Lösung unter die Rückenhaut beigebracht wurde. Die Hunde und Katzen erhielten Paraldehyd mit der Schlundsonde.

Da bei der Präparierung der Halsnerven (bei Verwendung von Urethan) öfters hochgradige Cyanose eintritt, wurde bei allen Tieren und Tierarten die Tracheotomie vorgenommen und mittels einer tief in die Trachea eingeführten Glaskanüle Sauerstoff eingeleitet.

Die Narkose war durchweg sehr ruhig. Nur in ganz seltenen Fällen erfolgten Zuckungen. Diese Fälle wurden, wenn sie das Versuchsbild trübten, nicht verwendet. Einige wenige Male kam es vor, dass ohne ersichtlichen Grund plötzlich ein starker Tonusfall in den Gefässen eintrat. Auch diese Versuche wurden nicht verwendet.

Der Blutdruck wurde von der Carotis aus geschrieben. Als gerinnungshemmende Flüssigkeit wurde eine 28 %ige Magnesiumsulfatlösung gebraucht. Die Zeichnung der Kurven auf dem berussten Kymographion geschah in der üblichen Weise unter Einschaltung eines Quecksilbermanometers. Als Sekundenschreiber wurde die Jaquet'sche Uhr verwendet.

Die Jodthyreoglobulinlösungen wurden bei den Kaninchen in eine Ohrvene injiziert, beim Hund und der Katze in die Vena jugularis oder femoralis. Was die übrigen Injektionen anbetrifft (Adrenalin, Suprarenin), so soll die Technik im betreffenden Abschnitt geschildert werden.

Zur Nervenreizung diente der durch ein mit einem Leclanché-element gespeisten Schlitteninduktorium erzeugte faradische Strom. Um sichere Vergleichswerte vor und nach den Jodthyreoglobulininjektionen zu erhalten, wurde stets gleich lang gereitzt, und zwar meist 10 Sekunden, welche an einem Chronographen abgelesen wurden. Es soll auch ausdrücklich betont werden, dass bei allen

Versuchen stets Sorge getragen wurde, dass die Elektroden (Platinhandelektroden) vor und nach der Zufuhr der zu prüfenden Substanz an der gleichen Stelle des Nerven und in gleicher Weise angelegt wurden. Der intakt belassene oder durchschnittene Nerv wurde an der Schlinge oder am abgebundenen Stumpf möglichst schonend zwischen den Muskeln emporgehoben und behufs Behinderung der Eintrocknung nach erfolgter Reizung sogleich in den Wundspalt zurückgebettet. Es wurde nach möglichst kurzer Vorprüfung eine Stromstärke gewählt, die einen eben wahrnehmbaren Effekt auslöste. Erwies sich dann die zu prüfende Substanz wirksam im Sinne einer Steigerung der Ansprechbarkeit des Nerven, so musste nach der Zufuhr der Ausschlag grösser sein. Dieser Modus hat sich am besten bewährt und ist auch der schonendste. Nicht geeignet, sichere Resultate zu geben ist der Modus, welcher darin besteht, dass man mit einer gegebenen Stromstärke einen bestimmten Effekt auslöst und nachher prüft, um wieviel schwächer der Strom gewählt werden muss, um den gleichen Effekt zu erzielen.

3. Wirkung auf den Blutdruck.

Zunächst sollte die Frage entschieden werden, ob Jodthyreoglobulin einen Einfluss auf den Blutdruck ausübe. Gelegenheit zum Studium eines Effektes nach dieser Richtung gab jeder der in dieser Abhandlung beschriebene Versuch.

Intravenöse Injektion von 0,2—0,5 g Jodthyreoglobulin in 10—30 ccm Wasser rief bei Tieren, die mit auf den Blutdruck wirkenden Substanzen nicht vorbehandelt worden waren, weder beim Kaninchen noch beim Hunde oder der Katze eine Blutdruckveränderung hervor[1]). Als Beispiele sollen folgende fünf Protokollauszüge hier angeführt werden.

Das Verhalten von Tieren, die mit auf den Blutdruck wirkenden Substanzen vorbehandelt worden waren, soll später zur Sprache kommen.

1) Dieser Befund stimmt nicht in allen Teilen zu den Angaben, die in einer früheren von E. v. Cyon und mir veröffentlichten Abhandlung. (Über die physiologischen Wirkungen einiger aus der Schilddrüse gewonnener Produkte. Dieses Arch. Bd. 83 S. 199. 1901) niedergelegt sind. Doch trage ich für jene Publikation die Verantwortung nur für den chemischen Teil.

Tabelle 1.

Versuch II. 19. Juli 1912. Kaninchen, Gewicht 2280 g. 8½ Uhr 2 g Urethan subkutan. Vagi und Depressores intakt.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 10″	Bemerkungen
9h 42′	118	47	
9h 43′	116	47	
9h 44′ 20″	116	46	
9h 45′ 30″	116	46	
9h 46′	116	47	
9h 47′	115	47	10 ccm Jodthyreoglobulinlösung vom Hammel und Schwein gemischt (= ca. 0,1 g Substanz = ca. 0,4 mg J.) in die V. jugul. innerhalb
9h 47′ 20″	114	47	1 Min. injiziert.
9h 48′	116	47	
9h 49′	116	48	
9h 50′	116	47	10 ccm derselben Lösung in derselben Zeit.
9h 50′ 30″	116	47	
9h 51′	116	47	
10h 03′	116	48	
10h 04′	118	46	10 ccm derselben Lösung in derselben Zeit.
10h 05′	116	47	
10h 08′	116	48	

Tabelle 2.

Versuch XVII. 4. Juli 1913. Kaninchen, Gewicht 2500 g. 9¾ Uhr 2 g Urethan subkutan. Vagi und Depressores intakt.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 10″	Bemerkungen
11h 39′	144	37	
11h 45′	140	38	
11h 46′	140	39	
11h 48′	138	39	
11h 50′	138	39	10 ccm Jodthyreoglobulinlösung vom Schwein und Hammel gemischt (entsprechend ca. 0,1 g Substanz = ca. 0,4 mg J.) in die V.
11h 50′ 40″	146	37	jugul. innerhalb 2 Min.
11h 51′	150	37	
11h 52′	144	36	
11h 53′	140	37	

Tabelle 3.

Vessuch XVIII. 5. Juli 1913. Kaninchen, Gewicht 2150 g. 10¼ Uhr 2 g Urethan subkutan. Vagi und Depressores intakt.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 10″	Bemerkungen
12h 02′	104	34	
12h 05′	104	35	8 ccm Jodthyreoglobulinlösung vom Hammel und Schwein gemischt (entsprechend ca. 0,1 g Substanz = 0,4 mg J.) in die Ohr-
12h 05′ 20″	106	35	vene innerhalb 1 Min.
12h 05′ 40″	108	34	
12h 06′	106	33	
12h 06′ 20″	100	34	
12h 06′ 40″	108	34	
12h 07′	108	34	

Tabelle 4.

Versuch XLII. 10. März 1914. Katze, Gewicht 2900 g. 3½ Uhr 4 g Paraldehyd. Während der Operation Äthernarkose. Vagi und Depressores intakt.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 10″	Bemerkungen
5h 26′	83	30	10 ccm Hammelsjodthyreoglobulin (entsprechend ca. 0,1 g Substanz = 0,4 mg J.) intravenös in 36″.
5h 26′ 30″	102	30	
5h 26′ 40″	104	30	
5h 27′	100	30	
5h 27′ 30″	99	30	
5h 28′	98	31	
5h 32′	96	30	

Tabelle 5.

Versuch XLIV. 13. Mai 1914. Hund, Gewicht 20 kg. Paraldehyd. Vagi und Depressores intakt.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 10″	Bemerkungen
10h 51′	159	39	10 ccm Jodthyreoglobulinlösung (= 0,2 g Substanz = 0,75 mg J.) intravenös in 1′.
10h 58′	—	40	
10h 59′	170	40	
10h 59′ 30″	180	41	10 ccm derselben Jodthyreoglobulinlösung in 20″.
11h 00′ 30″	187	40	10 ccm derselben Jodthyreoglobulinlösung in 35″.
11h 01′ 05″	188	39	
11h 08′	198	41	

Um die Angaben verschiedener Autoren [Oliver und Schäfer[1]) Haškovec[2]), Georgiewsky[3]), Fennyvessy[4]), Kraus und

1) E. A. Schäfer, On internal secretion. Brit. Med. Journ. vol. II p. 343. 1895. Siehe auch Oliver und Schäfer, On the physiological action of extract of pituitary body and certain other glandular organs. Journ. of Physiol. vol. 18 p. 277. 1895.

2) L. Haškovec, Über die Einwirkung des Schilddrüsensaftes auf den Kreislauf. Wiener med. Blätter Bd. 19 S. 111. 1896.

3) K. Georgiewsky, Über die Wirkung der Schilddrüsenpräparate auf den tierischen Organismus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 33 S. 153. 1897.

4) B. v. Fennyvessy, Über die Wirkung des Schilddrüsensaftes auf die Zirkulation und Atmung nebst einem Anhange über Beziehungen zwischen Jodothyrin und Jodnatrium, bzw. Atropin. Wiener klin. Wochenschr. 1900 S. 125.

Friedenthal[1])] nachzuprüfen, welche alle eine (geringe) Blutdrucksenkung (als konstante Erscheinung) nach intravenöser Injektion von Schilddrüsenextrakten (aus frischen oder trockenen Drüsen) bei Hunden und Kaninchen angeben, habe ich wässerigen Extrakt aus frischen Hammel- und Hundeschilddrüsen Kaninchen intravenös injiziert. Die Extrakte wurden so hergestellt, dass gleiche Gewichtsteile Organbrei und physiologische Kochsalzlösung vermengt, 2 Stunden im Eisschrank gehalten wurden und danach die Lösung durch ein Tuch geseit und abgepresst wurde. 5 ccm solchermaassen dargestellte Extrakte führten bei den Versuchstieren keine oder nur eine unbedeutende Depression herbei. Wohl aber ergab sich eine solche (in geringem Umfang) bei der Verwendung enteiweisster Extrakte. Das ist wohl so zu erklären, dass die durch Kochen und Essigsäurezusatz eiweissfrei gemachten Filtrate vor ihrer Anwendung etwas eingeengt wurden, also konzentrierter waren. Wichtig dabei ist jedenfalls, dass eine depressorische Wirkung beobachtet werden konnte, dass diese aber dem eiweissfreien Extrakte innewohnte. Erwähnt soll werden, dass auch Oliver und Schäfer ihre Beobachtung am eiweissfreien Extrakte gemacht haben.

Da bekannt ist, dass auch andere (drüsige) Organe blutdruckerniedrigende Substanzen enthalten, wurden zum Vergleich Extrakte aus solchen (Nieren, Milz vom Hund) in gleicher Weise hergestellt und appliziert. Es zeigte sich dort der gleiche Effekt, und zwar kam auch dort eine Wirkung erst nach der Enteiweissung und dem schwachen Einengen deutlich zum Ausdruck. Sie war für die Nieren und Milz etwas stärker als für die Schilddrüse. Folgende Tabelle gibt die ziffernmässige Darstellung der gewonnenen Resultate wieder.

Tabelle 6.

Versuch LII. 11. Dezember 1914. Kaninchen, Gewicht 3050 g.

Nr.	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
1	4h 55′	82	5 ccm wässeriger Extrakt aus frischen Hammelsschilddrüsen intravenös in 32″.
	4h 55′ 10″	82	
	4h 55′ 20″	82	
	4h 55′ 30″	79	
	4h 55′ 40″	80	

1) F. Kraus und Friedenthal, Über die Wirkung der Schilddrüsenstoffe. Berliner klin. Wochenschr. 1908 Nr. 38.

Nr.	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
1	4^h 56′	79	
	4^h 56′ 20″	76	
	4^h 56′ 40″	75	
	4^h 57′	76	
2	5^h	75	5 ccm wässeriger Extrakt aus frischen Hammelsschilddrüsen intravenös in 22″.
	5^h 00′ 20″	76	
	5^h 00′ 40″	76	
	5^h 01′	74	
3	5^h 04′	71	5 ccm enteiweisster Extrakt aus frischen Hammelsschilddrüsen intravenös in 18′
	5^h 04′ 10″	68	
	5^h 04′ 15″	**64**	
	5^h 04′ 25″	82	
	5^h 04′ 40″	76	
	5^h 05′	66	
	5^h 05′ 20″	65	
4	5^h 07′	71	5 ccm enteiweisster Extrakt aus frischen Hammelsschilddrüsen intravenös in 28″.
	5^h 07′ 10″	70	
	5^h 07′ 17″	69	
	5^h 07′ 25″	76	
	5^h 07′ 32″	72	
	5^h 07′ 40″	78	
	5^h 07′ 50″	74	
	5^h 08′	68	
	5^h 08′ 20″	69	
5	5^h 11′	72	5 ccm wässeriger Extrakt aus frischen Nieren vom Hund in 24″.
	5^h 11′ 20″	70	
	5^h 11′ 40″	70	
	5^h 12′	70	
6	5^h 14′	67	4 ccm enteiweisster wässeriger Extrakt aus frischen Nieren vom Hund in 25″.
	5^h 14′ 10″	66	
	5^h 14′ 20″	55	
	5^h 14′ 30″	**51**	
	5^h 14′ 40″	56	
	5^h 14′ 50″	66	
	5^h 15′	66	
7	5^h 17′	71	3 ccm wässeriger Extrakt aus frischen Hundeschilddrüsen in 15″.
	5^h 17′ 20″	74	
	5^h 17′ 40″	72	
	5^h 18′	70	
8	5^h 21′	71	5 ccm wässeriger Extrakt aus frischer Milz vom Hund in 19″.
	5^h 21′ 10″	69	
	5^h 21′ 18″	67	
	5^h 21′ 30″	61	
	5^h 21′ 40″	55	
	5^h 21′ 50″	**54**	
	5^h 22′	56	
	5^h 22′ 10″	56	
	5^h 22′ 30″	56	
9	5^h 23′	54	5 ccm enteiweisster Milzextrakt vom Hund in 11″.
	5^h 23′ 20″	**42**	

Nr.	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
9	5h 23′ 30″	50	
	5h 23′ 40″	46	
	5h 23′ 50″	41	
10	5h 24′	46	5 ccm enteiweisster wässeriger Schilddrüsenextrakt in 11″.
	5h 24′ 20″	43	
	5h 24′ 30″	49	
	5h 24′ 40″	30	
	5h 24′ 55″	38	
	5h 25′	40	
	5h 25′ 20″	24	

Fig. 1 gibt die Wirkung des enteiweissten Schilddrüsenextraktes beim Kaninchen wieder. In Fig. 2 ist zum Vergleich die Wirkung des enteiweissten Nierenextraktes abgebildet.

Aus dem Mitgeteilten ersehen wir, dass die depressorische Wirkung des Schilddrüsenextraktes nichts Charakteristisches für dieses Organ darstellt und dass sie nicht dem Jodthyreoglobulin innewohnt.

In Übereinstimmung mit diesen Schlussfolgerungen haben v. Fürth und Schwarz[1]), Lohmann[2]) und Gautrelet[3]) im Extrakt der Schilddrüse wie auch anderer drüsiger Organe enthaltenes Cholin dafür verantwortlich gemacht. Mit welchem Recht dies geschieht, soll in einer anderen Mitteilung dargetan werden.

Entsprechend diesen Feststellungen habe ich auch das Baumann'sche Jodothyrin als unwirksam auf den Blutdruck befunden. Die Beobachtungen wurden an Kaninchen angestellt. Folgende Tabellen geben zwei Versuchsprotokolle wieder.

---

1) v. Fürth und Schwarz, Über die Einwirkung des Jodothyrins auf den Zirkulationsapparat. Dieses Arch. Bd. 124 S. 113. 1908.

2) A. Lohmann, Zur Physiologie der Schilddrüse, Sitzungsber. d. Gesellsch. z. Förderung d. ges. Naturw. in Marburg. 25. Mai 1908.

3) J. Gautrelet, Présence de la choline dans certaines glandes. Compt. rend. Soc. Biol. 1908 p. 174. — Mécanisme de l'action hypotensive de certaines glandes. Ibid. p. 174.

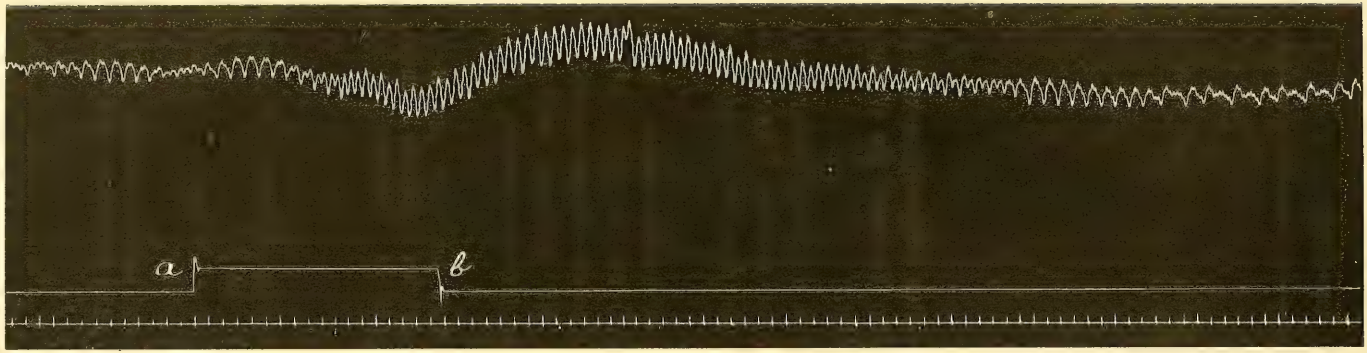


Fig. 1. Wirkung des enteiweissten Schilddrüsenextraktes auf den Blutdruck des Kaninchens. (Nr. 3 aus Tab. 6.)
Von *a* bis *b* Injektion des Extraktes.

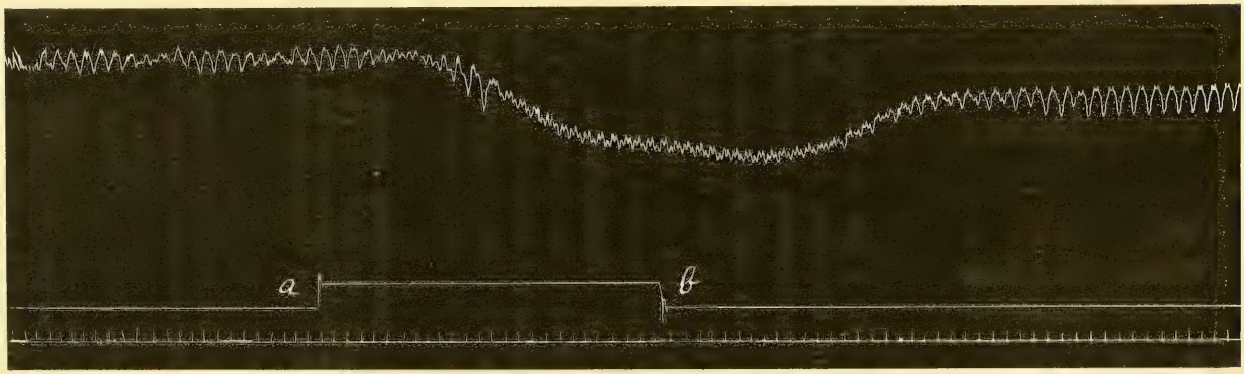


Fig. 2. Wirkung des enteiweissten Nierenextraktes auf den Blutdruck des Kaninchens. (Nr. 6 aus Tab. 6.)
Von *a* bis *b* Injektion des Extraktes.

Tabelle 7.

Versuch VII. 27. Mai 1913. Kaninchen, Gewicht 2250 g. 3 Uhr 1,5 g Urethan subkutan.

Nr.	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 10″	Bemerkungen
	5h 27′	64	37	
	5h 31′	65	37	
	5h 37′	64	36	
	5h 44′	64	35	
1	5h 48′	65	36	6 ccm Jodothyrinlösung (= 1,8 mg J.) intravenös in 1′.
	5h 48′ 30″	70	36	
	5h 49′	70	36	
	5h 52′	68	35	
	5h 55′	64	35	
	6h 01′	66	36	

Tabelle 8.

Versuch X. 5. Juni 1913. Kaninchen, Gewicht 2780 g. 3 Uhr 2 g Urethan subkutan.

Nr.	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 10″	Bemerkungen
	6h 29′ 30″	100	37	
1	6h 30′	99	39	5 ccm Jodothyrinlösung (= 1,5 mg J.) intravenös in 2′.
	6h 30′ 30″	100	39	
	6h 31′	103	38	
	6h 31′ 30″	103	39	
	6h 32′	104	38	
	6h 33′	103	39	

Diese Beobachtungen stimmen mit denen Kobert's[1]), v. Vamossy's und Vas'[2]), Fennyvessy's[3]), v. Fürth's und Schwarz's[4]) überein, die alle eine Wirkung des Jodothyrins auf den Blutdruck in Abrede stellten. Nur v. Cyon[5]) beobachtete Blutdrucksenkung. Er verwendete zu seinen Versuchen eine Auflösung von Jodothyrin in Natriumkarbonatlösung. Fennyvessy konnte bei Wiederholung seiner Versuche jedoch den Befund nicht bestätigen. Wohl konnte er feststellen, dass bei Verwendung sehr grosser Mengen der gebrauchten (natriumkarbonathaltigen) Jodothyrinlösung eine Druck-

1) Siehe Schuster, Diskussion zu dem Referat: Über die therapeutische Anwendung der Schilddrüsenpräparate. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1896 S. 153.

2) v. Vamossy und Vas, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Jodothyrins. Münchener med. Wochenschr. 1897 Nr. 25.

3) l. c.

4) l. c.

5) v. Cyon, Beitrag zur Physiologie der Schilddrüse und des Herzens. Dieses Arch. Bd. 70 S. 165.

senkung sich einstellte, die aber auch eintrat, wenn an Stelle der genannten Lösung die gleiche Menge einer entsprechend starken, wässerigen Lösung von Natriumkarbonat verwendet wurde. Somit handelte es sich nicht um eine Jodothyrinwirkung.

In die oben angeführte Aufzählung der Autoren, welche nach Schilddrüsenextrakt eine Blutdruckerniedrigung beobachtet haben, ist die Untersuchung Guinard's und Martin's (Actions cardio-vasculaires du suc thyroïdien. Compt. rend. de la soc. de biol. 1899 p. 161, siehe auch Contribution à l'étude des effets du suc surrénal. Journ. de Physiol. et Pathol. génér. t. 1 p. 748. 1899) nicht aufgenommen worden. Die beiden Autoren beobachteten nach der Injektion von 2 ccm wässerigem Extrakt aus einer einem frisch hingerichteten Menschen entnommenen Schilddrüse beim Hund plötzliche Blutdrucksenkung von 173 mm Hg auf 110 mm unter Beschleunigung (von 138 auf 312) und Kleinwerden des Pulses. Ein so starker und plötzlicher Sturz ist nicht das Gewöhnliche. Dieses Verhalten erinnert an die Wirkung von Thymusextrakt, doch fällt auf, dass mehrere nachfolgende Injektionen von 4—14 ccm des gleichen Extraktes keine erneute Depression erzeugten. Ein gleiches Verhalten wurde sonst von keinem anderen Experimentator beobachtet.

Gegenüber den angeführten, auf eine Blutdruckerniedrigung hinweisenden Befunden liegen Beobachtungen vor, welche eine Blutdrucksteigerung durch Schilddrüsenextrakt melden. [Heinatz[1]), Livon[2]), Patta[3]).] Was die Resultate Heinatz' anbelangt, so sollen sie später besprochen werden, sie werden erst durch Verhältnisse geklärt, welche sich aus den nachfolgenden Schilderungen ergeben.

Die Befunde Livon's sind nur sehr summarisch mitgeteilt. Aus der kurzen Darlegung lässt sich nichts über die Methodik und den Verlauf der Experimente entnehmen. Livon teilt nur mit, dass er „hypertension et ralentissement (du pouls) très marqués" beobachtet habe und erwähnt als Beispiel einen Fall, einen Hund betreffend, wo der Blutdruck von 200 mm Hg auf 290 mm gestiegen sei (in wieviel Zeit wird nicht angegeben). Ein gleicher Befund (Drucksteigerung verbunden mit Pulsverlangsamung) ist von keinem anderen Experimentator erhoben worden. Auffallend ist, dass Livon auch Extrakte von Milz, Niere und, wie sich aus einer anderen Notiz ergibt[4]), von Parotis mit blutdrucksteigernden Eigenschaften begabt findet.

1) Heinatz, Altes und Neues über die Schilddrüse. Inaug.-Diss. (russisch). 1894.

2) Livon, Sécrétions internes; glandes hypertensives. Compt. rend. de la soc. de biol. 1898 p. 98.

3) A. Patta, Contributo critico e sperimentale allo studio dell'azione degli estratti di organi sulla funzione circolatoria. Arch. di Farm. lib. 6 p. 102. 1907.

4) Livon, Sécrétions internes; glandes hypotensives. Compt. rend. de la soc. de biol. 1898 p. 135.

Die Abhandlung Patta's war mir im Original nicht zugänglich. Er fand, dass salzhaltige, wässerige Extrakte aus frischen Schilddrüsen oder aus Merck'schem Thyreoidin bei Hunden und Kaninchen bisweilen eine Drucksenkung, bisweilen eine Erhöhung oder aber erst eine Erhöhung und dann eine Senkung verursachen. Die Natur der Erhöhung kann ich ohne Kenntnis der Originalmitteilung nicht beurteilen.

4. Wirkung auf den Herzrhythmus.

Eine weitere Frage war die, ob Zufuhr von Jodthyreoglobulin eine Veränderung der Pulsgrösse und -zahl herbeiführt. Meine Versuche haben ergeben, dass die intravenöse Infusion von 10—30 ccm Jodthyreoglobulinlösung, enthaltend 0,2—0,5 g Substanz, bei Kaninchen, Hunden und Katzen in der Regel nach dieser Richtung wirkungslos waren. Tabelle 1—5 geben aus den fünf schon angeführten Versuchen die Pulszahl vor und nach der Injektion wieder. Die Zahl ist nach wie vor die gleiche. Auch die Grösse der Pulswellen bleibt die gleiche. Letztere Ziffern wurden in die Tabellen nicht aufgenommen.

Genau das gleiche gilt auch für wässerige Vollextrakte aus der Schilddrüse. Folgende Tabelle gibt die Pulszahl vor und nach der Injektion von Schilddrüsenextrakt und zum Vergleich auch diejenige nach Injektion von Nieren- und Milzextrakten, alle vom Menschen.

Tabelle 9.

Versuch LVI. 27. Oktober 1915. Kaninchen, Gewicht 2100 g. 9½ Uhr 1 g Urethan subkutan. Vagi und Depressores intakt.

Nr.	Zeit	Pulszahl in 10″	Bemerkungen
	11h 03′	34	
1	11h 03′ 30″	33	1 ccm wässeriger Schilddrüsenextrakt enteiweisst in die Ohrvene.
	11h 04′	33	
2	11h 04′ 30″	32	3 ccm desselben Extraktes.
3	11h 05′	29	4 ccm desselben Extraktes.
	11h 06′	33	
4	11h 07′	32	1 ccm Nierenextrakt (enteiweisst).
	11h 07′ 30″	33	
5	11h 08′	32	3 ccm desselben Extraktes.
6	11h 09′ 30″	29	6 ccm desselben Extraktes.
	11h 12′	31	
7	11h 15′	30	10 ccm Milzextrakt (enteiweisst).
	11h 17′	31	

Wie sich daraus ergibt, ist die Pulszahl vor und nach der intravenösen Beibringung von Schilddrüsenextrakt bei Kaninchen die gleiche. Ausserdem soll bemerkt werden, dass die Injektion der Extrakte keinen Einfluss auf die Pulsgrösse hatte.

Im Gegensatz zu dem Gesagten traten nach Jodthyreoglobulinzufuhr in seltenen Fällen (bei Kaninchen) vorübergehend grosse Pulse auf unter entsprechender Abnahme der Zahl. Folgender Protokollauszug veranschaulicht dieses Verhalten.

Tabelle 10.

Versuch III. 23. Juli 1912. Kaninchen, Gewicht 2550 g. 8 Uhr 2 g Urethan subkutan. Vagi und Depressoren intakt.

Nr.	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 10″	Höhe der Pulswellen in mm Hg	Bemerkungen
	10^h 08′	79	40	2	
	10^h 16′	90	42	1,5	
1	10^h 34′	—	—	2	15 ccm Jodthyreoglobulinlösung (= 0,3 g Substanz = 1 mg J.) intravenös in 3′
	10^h 36′	116	28	4	
	10^h 37′	116	34	5	
2	10^h 40′	—	—	14	8 ccm derselben Jodthyreoglobulinlösung in 3′.
	10^h 43′	108	16	28	
	10^h 46′	100	17[1])	24	

Zwei Kurvenausschnitte sind auf Fig. 3 und 4 abgebildet.

Das Auftreten solcher Pulse dürfte auf eine besondere Empfindlichkeit des Vagus hindeuten. Ein solcher individueller Unterschied gegenüber elektrischen und mechanischen Reizen ist dem Tierexperimentator schon lange bekannt und ist auch in den jüngsten Jahren am lebenden Menschen gegenüber Vagusmitteln festgestellt worden. Das abweichende Verhalten soll später noch zur Sprache kommen und wird aus dem später Mitgeteilten leichter verständlich sein.

1) Es soll bemerkt werden, dass der Jodthyreoglobulinzufuhr mehrmals eine Vagusreizung vorausgegangen war, deren manifeste Wirkung jedoch vor der Injektion ausgeklungen war. Ich will nicht behaupten, dass dieser Umstand am Auftreten der Vaguspulse schuld gewesen sei, sondern begnüge mich damit, die Tatsache anzuführen. Wir werden sehen, dass auch bei anderen Wirkungen die Antezedenzien durch das Jodthyreoglobulin zum Ausdruck gebracht werden.

Auf dieses Verhalten ist wohl die bei mehreren früheren Autoren [Georgiewsky[1]), Livon[2]), Fennyvessy[3]), Ocaña[4]), Patta[5]), Haškovec[6])] zu findende Angabe einer Pulsverlangsamung nach intravenöser Zufuhr von Schilddrüsenextrakt zurückzuführen. Leider ist bei den meisten nichts über die Grösse der Pulswellen ausgesagt, wenngleich bei einigen der Hinweis auf eine Vaguswirkung zu finden ist.

Fig. 3. Kaninchen. Pulskurve vor der Jodthyreoglobulininjektion.

Fig. 4. Kaninchen. Pulskurve nach der Jodthyreoglobulininjektion.

Im Gegensatz zu diesen Angaben stehen andere [Heinatz[7]), Haškovec[8]), Guinard und Martin[9]), Svehla[10])], welche

1) l. c.

2) l. c.

3) l. c.

4) G. Ocaña, Sur les sécrétions internes des glandes avec et sans canal excréteur et même des organes non-glandulaires. Physiologen-Kongress, Turin 1902.

5) l. c.

6) L. Haškovec, Über Wirkung des Thyreoidalextraktes. Wiener klin. Wochenschr. 1911 Nr. 31 S. 1117.

7) l. c.

8) l. c.

9) l. c.

10) K. Svehla, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der inneren Sekretion der Thymus, der Schilddrüse und der Nebennieren von Embryonen und Kindern. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 53 S. 321. 1900.

eine Pulsbeschleunigung betreffen. Eine solche habe ich (bei Kaninchen) nie (in ca. 60 Versuchen) beobachtet, auch bei den wenigen Versuchen, die ich an Hunden und Katzen angestellt habe, nicht. Doch sind, was letztere beide Tierarten anbetrifft, meine Versuche zu wenig zahlreich, um abschliessend zu sein. Die bestimmten Angaben der Autoren sind durchaus glaubwürdig, sie stehen auch im Einklang mit dem, was wir über die Pathologie der Schilddrüse wissen. Es kommt hier jedenfalls auf die Tiergattung bzw. die Rasse an, namentlich dürfte es Hundearten geben, die leichter reagieren als andere, dafür haben wir schon bestimmte Anhaltspunkte[1]). Leider ist bisher zu wenig auf die Arten und Rassen geachtet und in den Protokollen der vorliegenden Arbeiten darüber vermerkt worden. Auf das Vorkommen von Pulsakzeleration werde ich im letzten Abschnitt zu sprechen kommen.

5. Wirkung auf die Ansprechbarkeit des Herzvagus.

Nachdem im Abschnitt über die Methodik alles technisch Wissenswerte gesagt wurde, lasse ich gleich die Versuchsprotokolle folgen.

Tabelle 11.

Versuch II. 19. Juli 1912. Kaninchen, Gewicht 2280 g. 9 Uhr 2 ccm einer 20%igen Urethanlösung subkutan. Vagi nicht durchschnitten.
Pulszahl in 10 Sek.: 47, Grösse der Pulswellen: 1 mm Hg, Blutdruck: 116 mm Hg.

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Dauer der Reizung	Pulszahl während der Reizung des l. Vagus	Grösse der Pulswellen in mm Hg	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
1	9h 44′	200	10″	21	32	—	
	9h 44′ 30″	—	—	—	1	116	
2	9h 45′	200	9″	15	13	—	
	9h 45′ 30″	—	—	—	1	116	
3	9h 46′	200	9″	13	22	—	
	9h 47′	—	—	—	1	—	10 ccm Jodthyreoglobulinlösung (= 0,2 g Substanz, entspr. 0,7 mg J.) in 1′.
	9h 50′	—	—	—	1	—	10 ccm der gleichen Jodthyreoglobulinlösung in 1′.
	9h 51′	—	—	—	1	116	
4	9h 54′	200	10″	11	54	—	
5	9h 55′	200	10″	10	44—48	—	
6	10h	200	7″	8	42	—	
7	10h 03′	200	10″	10	46—50	—	

1) Guinard und Martin haben bei manchen Hunden Pulsakzeleration, bei anderen Retardation gefunden. Wahrscheinlich war das bei verschiedenen Rassen.

Wie wir sehen, fällt die Pulszahl, die bei einem Rollenabstand von 200 mm bei 10 Sekunden langer Reizung in 10 Sekunden 21 betrug, nach der Injektion von 0,2 g Jodthyreoglobulin auf 10 und die Pulsgrösse wächst von 32 mm Hg auf 50 mm Hg. Die Wirkung war nach 16 Minuten noch nicht erloschen.

Fig. 5 und 6 geben zwei Ausschnitte aus der Kurve wieder, den einen vor, den anderen nach der Jodthyreoglobulinzufuhr.

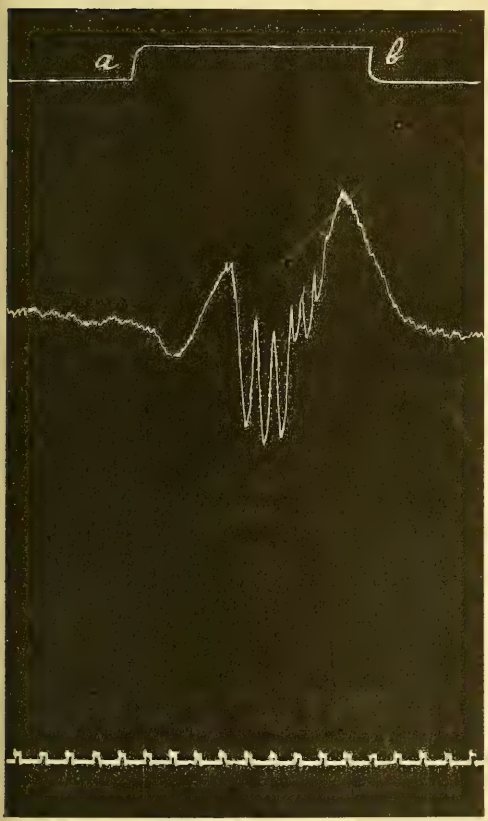


Fig. 5. Vagusreizung vor der Jodthyreoglobulinzufuhr. Nr. 1 aus Tab. 11. Von *a—b* Dauer der Vagusreizung.

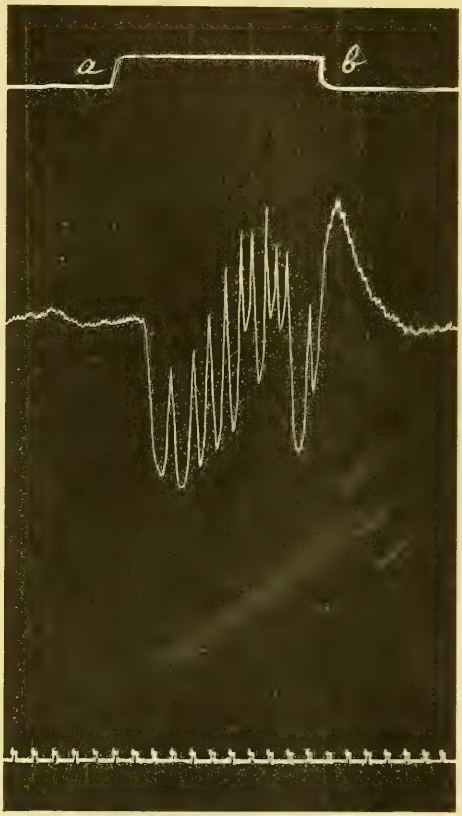


Fig. 6. Vagusreizung nach der Jodthyreoglobulinzufuhr. Nr. 5 aus Tab. 11. Von *a—b* Dauer der Vagusreizung.

Tabelle 12.

Versuch III. 23. Juli 1912. Kaninchen, Gewicht 2250 g. 8½ Uhr 2 g Urethan subkutan. 9 Uhr 50 Min. Beginn des Versuches. Vagi nicht durchschnitten. Pulszahl in 10 Sek.: 40, Grösse der Pulswellen: 2 mm Hg, Blutdruck: 84 mm Hg.

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Dauer der Reizung in "	Pulszahl während der Reizdauer		Grösse der Pulswellen in mm Hg	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
				d. linken Vagus	d. rechten Vagus			
1	10h 03′	200	10	Keine Wirkung	—	2	84	
2	10h 04′	200	10	Keine Wirkung	—	2	83	
3	10h 05′	190	10	Leichte Depress.	—	2	83	
4	10h 07′	185	10	—	Keine Wirkung	2	79	
	10h 34′	—	—	—	—	2	—	15 ccm Jodthyreoglobulinlösung (= 0,3 g Substanz = 1 mg J.) intravenös in 3′.
	10h 40′	—	—	—	—	—	—	8 ccm derselben Lösung in 3′.
5	10h 44′	185	10	—	13	42	—	
6	10h 47′	185	10	—	15	33	—	
7	10h 48′	190	10	7	—	39	—	
	10h 49′	—	—	—	—	—	78	
8	10h 50′	185	10	10	—	43	—	
	10h 51′	—	—	—	—	—	89	
9	10h 52′	185	10	—	17	23	—	
10	10h 53′	200	10	18	—	24	—	

Während bei einem Rollenabstand von 200 und 190 mm die Reizung des linken Vagus wirkungslos war, bewirkte sie nach der Jodthyreoglobulininjektion eine Abnahme der Pulszahl auf 18 bzw. 7 in 10 Sekunden unter Anwachsen der Pulswellen von 2 mm Hg

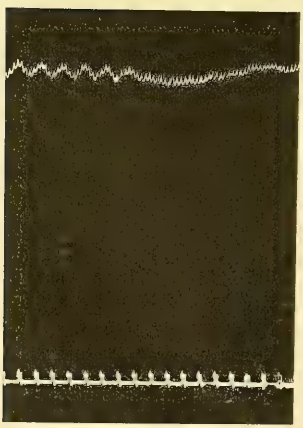


Fig. 7. Vagusreizung vor der Jodthyreoglobulininjektion. Nr. 3 aus Tab. 12.

Fig. 8. Vagusreizung nach der Jodthyreoglobulininjektion. Nr. 8 aus Tab. 12.

auf 24—39 mm Hg. Rechterseits war die Reizung bei 185 mm Abstand erfolglos. Nach der Injektion fiel die Pulszahl auf 13 und 15 unter Zunahme der Pulsgrösse von 2 mm Hg auf 33—42 mm Hg.

Fig. 7 und 8 geben zwei Ausschnitte aus der Kurve wieder, Fig. 7 vor, Fig. 8 nach der Jodthyreoglobulininjektion.

Tabelle 13.

Versuch IV. 25. Juli 1912. Kaninchen, Gewicht 2350 g. 8 Uhr 2 g Urethan subkutan. Beginn des Versuches 10 Uhr 5 Min. Vagi nicht durchschnitten. Pulszahl in 10 Sek.: 42, Grösse der Pulswellen: 1,7 mm Hg, Blutdruck: 65 mm Hg

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Dauer der Reizung in "	Pulszahl während der Reizung		Grösse der Pulswellen in mm Hg	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
				des linken Vagus	des rechten Vagus			
1	10h 22′	200	10	26	—	3—15	—	
2	10h 22′30″	200	10	—	30	3—7	—	
3	10h 29′	200	10	16	—	18	—	
4	10h 44′	—	—	—	—	—	84	5 ccm Jodthyreoglobulinlösung (= 0,1 g Substanz (= 0,4 g J.) intravenös.
5	10h 48′	200	10	2	—	22	—	
	10h 48′30″	—	—	—	—	—	85	
6	10h 49′	200	10	—	10	23	—	
	10h 49′30″	—	—	—	—	—	82	
7	10h 50′	200	10	1	—	31	—	
	10h 56′	—	—	—	—	—	85	
8	10h 58′	200	10	—	10	35	—	

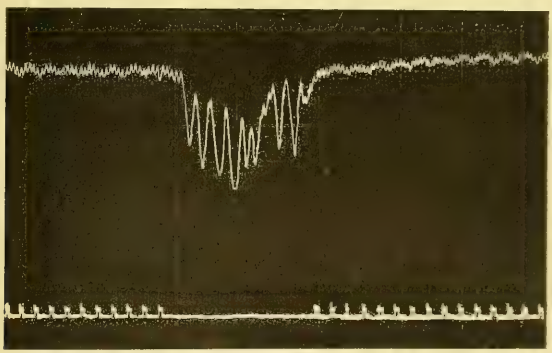


Fig. 9. Vagusreizung vor der Jodthyreoglobulinzufuhr. Nr. 3 aus Tab. 13.

Die Pulszahl sank bei gleichem Rollenabstand und gleicher Reizdauer in 10 Sekunden von 26 bzw. 16 bei Reizung des linken Vagus auf 2 und 1, bei Reizung des rechten von 30 auf 10. Zu-

nahme der Pulsgrösse von 18 mm Hg auf 31, bzw. von 7 auf 35. Nach 18 Minuten war die Wirkung nicht erloschen.

Fig. 9 und 10 geben zwei Ausschnitte aus der Kurve.

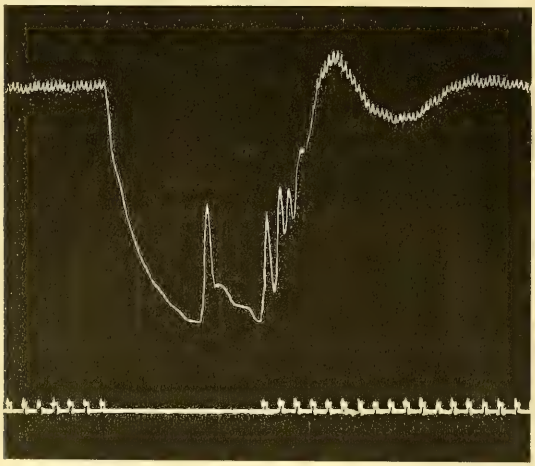


Fig. 10. Vagusreizung nach der Jodthyreoglobulinzufuhr. Nr. 7 aus Tab. 13.

Tabelle 14.

Versuch XIII. 19. Juni 1913. Kaninchen, Gewicht 2750 g. 4 Uhr 2 g Urethan subkutan. Beginn des Versuches 5 Uhr 20 Min. Vagi intakt. Pulszahl in 10 Sek.: 44, Grösse der Pulswellen: 1 mm Hg.

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Pulszahl in 10 Sek. bei Reizung des l. Vagus	Grösse der Pulswellen in mm Hg	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
1	5h 41′	185	10	16	18—24	—	
	5h 49′	—	—	—	—	76	6 ccm Jodthyreoglobulinlösung (= 0,15 g Substanz = 0,5 mg J.) intravenös in 1′.
	5h 50′	—	—	—	—	76	
2	5h 57′	185	10	15	14—16	—	
3	6h 01′	185	10	12	39—41	—	
	6h 06′	—	—	—	—	90	
4	6h 07′	185	10	2	39—44	—	

Die Pulszahl sank von 16 auf 6, die Pulsgrösse nahm zu von 18 mm Hg auf 44 mm. Die Wirkung war 18 Minuten nach der Injektion noch nicht erloschen.

Die Fig. 11 und 12 geben Ausschnitte aus der Kurve wieder.

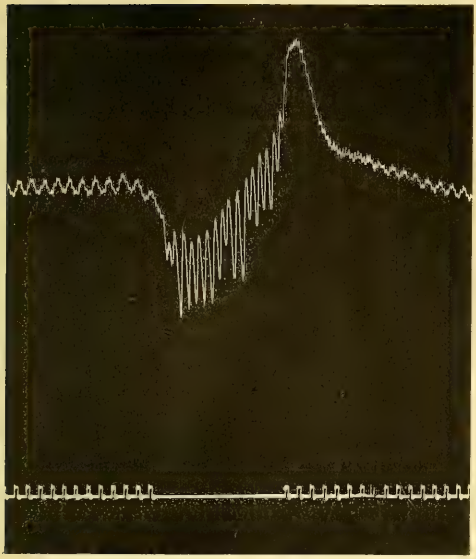


Fig. 11. Vaguswirkung vor der Jodthyreoglobulinzufuhr. Nr. 1 aus Tab. 14.

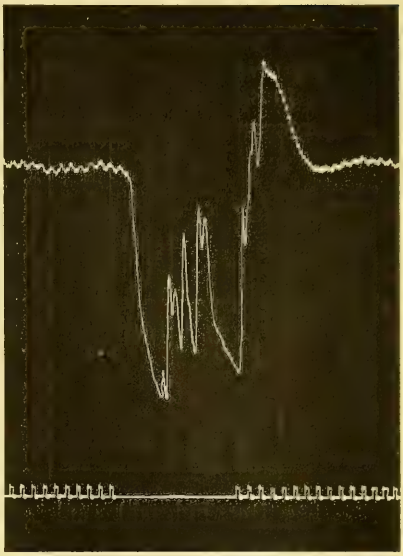


Fig. 12. Vaguswirkung nach der Jodthyreoglobulinzufuhr. Nr. 4 aus Tab. 14.

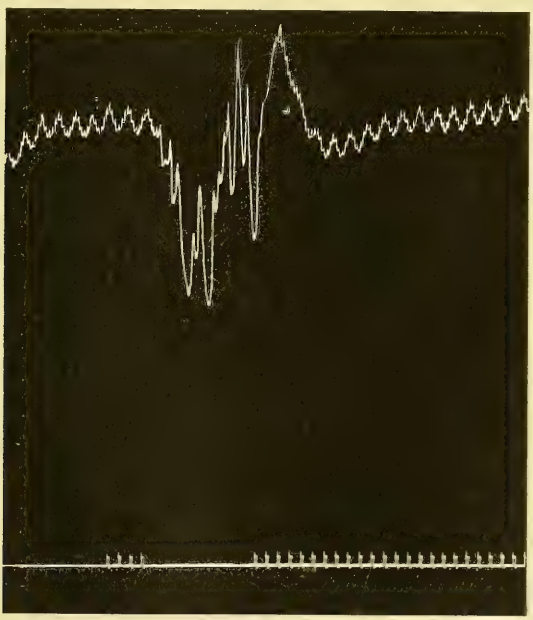


Fig. 13. Vaguswirkung vor der Jodthyreoglobulinzufuhr. Nr. 1 aus Tab. 15.

Tabelle 15.

Versuch XVI. 3. Juli 1913. Kaninchen, Gewicht 2150 g. 4¾ Uhr 2 g Urethan subkutan. Beginn des Versuches 6 Uhr. Vagi intakt. Pulszahl in 10 Sek.: 43, Grösse der Pulswellen: 1 mm Hg, Blutdruck: 125 mm Hg.

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Pulszahl in 10 Sek. bei Reizung des r. Vagus	Grösse der Pulswellen in mm Hg	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
1	6h 15′	190	10	11	30—41	—	
	6h 29′	—	—	—	—	125	10 ccm Jodthyreoglobulinlösung (= 0,2 g Substanz = 0,7 mg J.) intravenös in 2′.
	6h 30′	—	—	—	—	125	
2	6h 45′	190	10	1	41	—	
	6h 46′	—	—	—	—	122	

Die Pulszahl sank von 11 auf 1. Vgl. die Fig. 13 und 14.

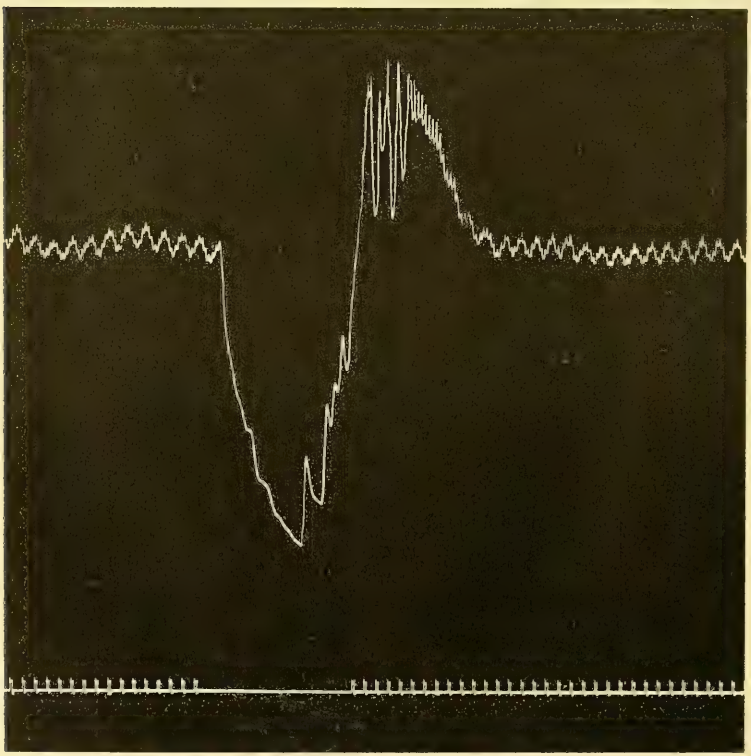


Fig. 14. Vaguswirkung nach der Jodthyreoglobulinzufuhr. Nr. 2 aus Tab. 15.

Folgende zwei Versuche beziehen sich auf die Katze.

Tabelle 16.

Versuch XLII. 10. März 1914. Katze, Gewicht 2900 g. 3½ Uhr 4 ccm Paraldehyd. Während der Dauer des Versuches Äther. Beginn des Versuches 4 Uhr 50 Min. Vagi intakt. Pulszahl in 10 Sek.: 31, Grösse der Pulswellen: 10 mm Hg, Blutdruck: 90 mm Hg.

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Depression in mm Hg während der Reizung		Grösse der Pulswellen in mm Hg	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
				des l. Vagus	des r. Vagus			
1	5h 17′	170	10	7	—	10	—	
2	5h 18′	160	10	16	—	10	—	
3	5h 24′	150	10	13	—	10	—	
4	5h 25′	150	10	—	20	10	—	
	5h 26′	—	—	—	—	—	82	10 ccm Jodthyreoglobulinlösung (= 0,2 g Substanz = 0,7 mg J.) intravenös in 1′.
	5h 32′	—	—	—	—	—	96	10 ccm der gleichen Lösung.
	5h 33′	—	—	—	—	—	98	10 ccm der gleichen Lösung.
5	5h 34′	150	10	21	—	9	—	
6	5h 36′	150	10	—	30	12	—	
	5h 40′	—	—	—	—	—	—	
7	5h 42′	150	10	—	36	19	—	
8	5h 44′	150	10	20	—	10	—	
9	5h 46′	150	10	24	—	10	—	
10	5h 50′	150	10	—	34	33	—	
11	5h 54′	150	10	—	48	37	—	
	5h 55′	—	—	—	—	—	80	

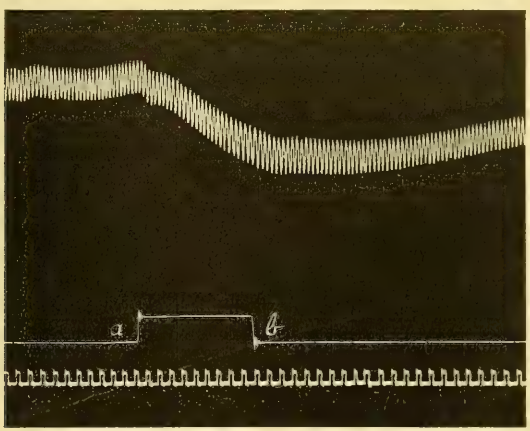


Fig. 15. Vaguswirkung vor der Jodthyreoglobulinzufuhr. Nr. 4 aus Tab. 16. Von *a*—*b* Dauer der Vagusreizung.

Während bei einem Rollenabstand von 150 bei Reizung des linken Vagus eine Depression von 13 mm Hg und bei Reizung des rechten eine solche von 20 mm eintritt, erfolgt nach Zufuhr von 0,6 g Jodthyreoglobulin eine solche von 20—24 resp. 34—38. Dabei treten (unter entsprechender Verringerung der Zahl) Vaguspulse auf, welche vorher fehlten. Die Wirkung nimmt 10 Minuten nach der letzten Injektion noch zu. Fig. 15 und 16 geben zwei Kurvenausschnitte wieder.

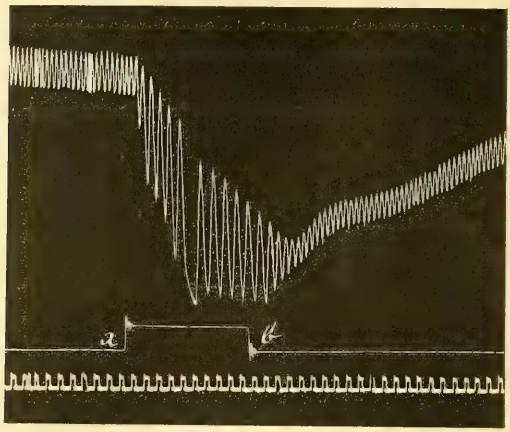


Fig. 16. Vaguswirkung nach der Jodthyreoglobulinzufuhr. Nr. 11 aus Tab. 16. Von $a-b$ Dauer der Vagusreizung.

In einem zweiten Versuch an der Katze war das Resultat ein ähnliches:

Tabelle 17.

Versuch XLV. 22. Mai 1914. Katze, Gewicht 2450 g. 4 Uhr 2,5 ccm Paraldehyd subkutan. O_2-Atmung. Äther. Vagi intakt. Blutdruck: 147 mm Hg, Pulszahl in 10 Sek.: 30, Grösse der Pulswellen: 10 mm Hg.

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Depression in mm Hg während der Reizung		Grösse der Pulswellen in mm Hg	Bemerkungen
				des l. Vagus	des r. Vagus		
1	5h 16′	175	10	15	—	—	
2	5h 20′	160	10	14	—	11	
3	5h 21′	175	10	—	34	55	
4	5h 22′	180	10	—	30	53	
	5h 34′	—	—	—	—	—	30 ccm Jodthyreoglobulinlösung (0,75 g Substanz = 2,8 mg J.) intravenös in 4′.
5	5h 58′	180	10	—	52	28	
6	5h 59′	180	10	—	37	17	
7	6h 00′	180	10	—	34	19	
8	6h 01′	160	10	28	—	16	
9	6h 02′	175	10	33	—	23	
10	6h 03′	175	10	—	31	23	

Bei Rollenabstand 175 betrug die Depression vor der Jodthyreoglobulinzufuhr bei Reizung des linken Vagus 15 mm Hg, bei Reizung des rechten 34, nach der Jodthyreoglobulinzufuhr 33 bzw. 31, bei Rollenabstand 160 betrug sie für den linken Vagus vorher 14, nachher 28, bei Abstand 180 für den rechten Vagus vorher 30, nachher 34—52. Vgl. die Fig. 17 und 18.

Fig. 17. Vagusreizung vor der Jodthyreoglobulinzufuhr. Nr. 1 aus Tab. 17. Von *a—b* Dauer der Vagusreizung.

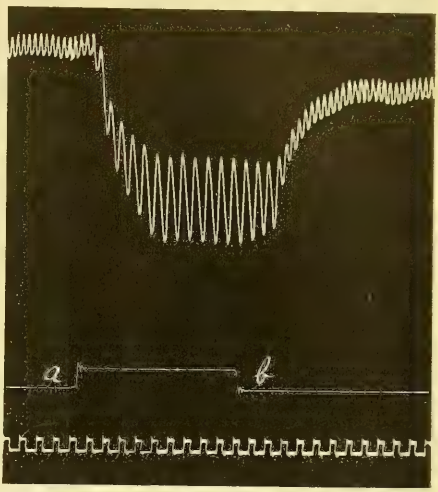


Fig. 18. Vagusreizung nach der Jodthyreoglobulinzufuhr. Nr. 9 aus Tab. 17. Von *a—b* Dauer der Vagusreizung.

Folgende Versuche wurden am Hund angestellt.

Tabelle 18.

Versuch XLIV. 13. Mai 1914. Hund (Bulldogg), Gewicht 20 kg. Vagi und Depressoren intakt.

Nr.	Zeit	Rollenabst. in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Pulszahl während d. Reizung		Grösse der Pulswellen in mm Hg	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
				des l. Vagus	des r. Vagus			
	$10^h 45'$	—	—	—	—	—	160	
1	$10^h 46'$	165	10	21	—	54	—	
2	$10^h 51'$	180	10	—	23	50	—	
	$10^h 58'$	—	—	—	—	—	160	10 ccm Jodthyreoglobulinlösung (= 0,25 g Substanz = 0,9 mg J.).
	$10^h 59' 30''$	—	—	—	—	—	—	10 ccm derselben Lösung.
	$11^h 00' 30''$	—	—	—	—	—	—	10 ccm derselben Lösung.
3	$11^h 09'$	165	10	16	—	87	—	
4	$11^h 10'$	180	10	—	17	80	—	
5	$11^h 11'$	180	10	—	13	80	—	

Vor der Jodthyreoglobulinzufuhr bewirkte die gleiche Reizung am rechten Vagus eine Abnahme der Pulsfrequenz auf 23 in 10 Minuten, nachher eine solche von 17 und 13, wobei die Grösse der Pulswellen von 50 mm Hg auf 80 stieg. Am linken Vagus betrug die Pulszahl vorher 21, nachher 16 und die Pulsgrösse stieg von 54 auf 87 mm Hg. Vgl. Fig. 19 und Fig. 20.

Fig. 19. Vagusreizung vor der Jodthyreoglobulinzufuhr. Nr. 2 aus Tab. 18.

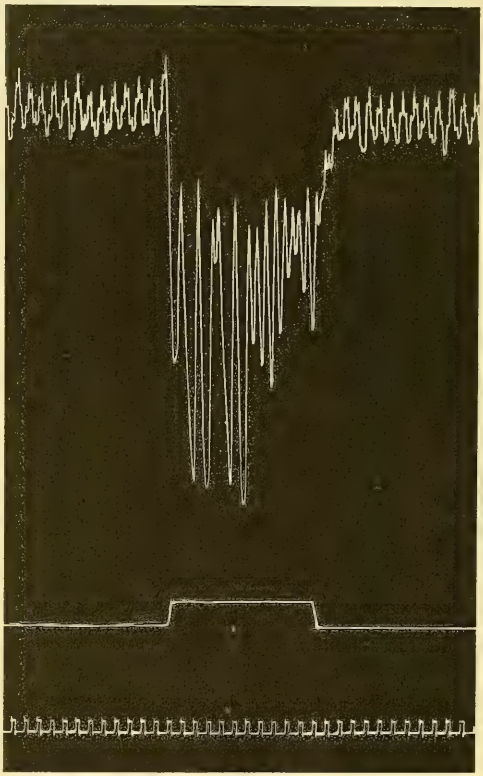


Fig. 20. Vagusreizung nach der Jodthyreoglobulinzufuhr. Nr. 5 aus Tab. 18.

Fassen wir das Resultat aller dieser Versuche zusammen, so ergibt sich, dass durchweg, bei Kaninchen, Hunden und Katzen, die intravenöse Zufuhr von 0,1—0,7 g Jodthyreoglobulin (vom Hammel, Schwein und Hund) eine Zunahme der Ansprechbarkeit des Herzvagus nach sich zieht. Diese Wirkung tritt, was nicht unmittelbar aus den Tabellen hervorgeht, im Versuch aber oftmals nachgewiesen werden konnte, nicht gleich nach der Injektion zutage, sondern deutlich erst nach vielleicht einer Minute und mehr. Oft

konstatiert man eine Zunahme noch nach mehreren Minuten. Diese lange Latenzzeit ist wohl mit der kolloidalen Natur des Jodthyreoglobulins in Zusammenhang zu bringen. Die Wirkung hält lange Zeit an; ich habe sie noch nach mehr als einer Stunde, solang ich überhaupt den Versuch ausdehnte, nachweisen können; vermutlich hält sie noch viel länger an.

Die Ausschläge sind nicht immer so deutlich wie in den angeführten Versuchen, oft erweist sich der eine Vagus empfindlicher als der andere. Nie habe ich aber ein Tier gefunden, das gar nicht reagierte. Oft ist die Reaktion ausserordentlich stark.

v. Cyon[1]) gibt an, dass eine durch Atropin bewirkte Vaguslähmung durch Zufuhr von Jodothyrin aufgehoben wird. Diese Behauptung ist auf Widerspruch gestossen, indem darauf hingewiesen wurde, dass die Atropinwirkung spontan wieder ausklingt[2]), so dass, wenn danach eine zweite Substanz beigebracht werde, die Ansprechbarkeit zurückkehren könne, ohne dass diese Rückkehr dem Atropin zuzuschreiben sei. v. Fürth und Schwarz[3]) haben dann festgestellt, dass die Wiederansprechbarkeit nach Jodothyringebrauch nicht rascher eintritt als ohne Gebrauch desselben, und daraus den Schluss gezogen, dass Jodothyrin auf die Vaguserregbarkeit keinen Einfluss habe. Da nun Jodthyreoglobulin in meinen Versuchen eine solche Wirkung kundgegeben hatte, stand zu prüfen, wie es sich gegenüber Atropin verhielt. Damit liess sich gleichzeitig die Richtigkeit der Schlussfolgerungen der beiden Autoren indirekt erproben. Die Versuche habe ich an Kaninchen angestellt.

Der Versuchsmodus war der, dass dem Versuchstier Atropin in Dosen von 1 mg intravenös beigebracht wurde. Es geschah dies derart, dass eine Bürette mit einer wässerigen Lösung, welche in 1 ccm 1 mg Atropin enthielt, beschickt und mittels Glaskanüle und Gummischlauch mit der Vena jugularis verbunden wurde. Durch Öffnen und Schliessen des Hahns wurde jeweilen 1 ccm zufliessen gelassen. Es wurde die Zeit bestimmt, nach welcher der Vagus für einen faradischen

---

1) E. v. Cyon, Jodothyrin und Atropin. Dieses Arch. Bd. 70 S. 511. 1898. — E. v. Cyon, Die physiologischen Herzgifte. Dieses Arch. Bd. 73 S. 42. 1898.

2) E. Harnack, Über v. Cyon's antagonistische Versuche mit Jodothyrin-Atropin. Zentralbl. f. Physiol. 1898 S. 291. — Vgl. auch B. v. Fennyvessy, Über die Wirkung des Schilddrüsensaftes auf die Zirkulation und Atmung nebst einem Anhang über Beziehungen zwischen Jodothyrin und Jodnatrium bzw. Atropin. Wiener klin. Wochenschr. 1900 S. 125. — S. Isaac und R. v. den Velden, Kreislaufwirkung jodierter Eiweisskörper. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1907 S. 307 und S. Isaac und R. v. den Velden, Untersuchungen über das Verhältnis des Kreislaufs bei Zufuhr jodierter Eiweisskörper. Med.-naturwissensch. Arch. Bd. 1 S. 105. 1907.

3) loc. cit.

Strom von gegebener Stärke, auf den er vor der Injektion deutlich ansprach, wieder erregbar war. Dabei wurde eine zu starke Stromstärke vermieden. Der Versuch lehrte, dass bei gleicher Dosis die Lähmungsdauer nach jeder Atropingabe dieselbe war. Als dies festgestellt war, wurde Jodthyreoglobulinlösung in eine Ohrvene injiziert und danach Atropin in gleicher Dosis zufliessen gelassen und wiederum die Zeit bestimmt, nach welcher die Ansprechbarkeit für den Strom auftrat Ich lasse ein Versuchsprotokoll folgen.

Tabelle 19.

Versuch XXV. 8. November 1913. Kaninchen, Gewicht 3480 g. 10 Uhr 2 g Urethan subkutan. Beginn des Versuches 11 Uhr. Vagi intakt. Grösse der Pulswellen: 2 mm Hg.

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Pulszahl während der Reizung		Grösse der Pulswellen in mm Hg	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
				des l. Vagus	des r. Vagus			
	11h 14′	190	3	—	1	61	—	
	11h 15′	196	10	—	12	60	—	
	11h 16′	180	2	2	—	52	—	
	11h 17′	183	5	7	—	46	—	
	11h 18′	195	5	—	8	59	—	
1	11h 19′	—	—	—	—	—	122	1 ccm Atropin (1 mg)
	11h 19′ 11″	—	—	—	—	—	122	in 11″ einlaufen
	11h 19′ 20″	—	—	—	—	—	120	gelassen.
	11h 19′ 40″	—	—	—	—	—	116	
	11h 19′ 50″	—	—	—	—	—	119	
	11h 20′	183	5	keine Wirk.	—	—	—	
	11h 20′ 26″	195	5	—	keine Wirk.	—	—	
	11h 21′ 17″	183	5	keine Wirk.	—	—	—	
	11h 21′ 46″	195	5	—	8	26	—	
	11h 22′ 14″	183	5	keine Wirk.	—	—	—	
	11h 23′ 01″	195	5	—	6	31	—	
	11h 23′ 54″	183	5	17	—	16	—	
	11h 24′ 41″	195	5	—	6	58	—	
	11h 25′ 29″	183	5	13	—	14	—	
	11h 26′ 23″	195	5	—	5	68	—	
	11h 27′	183	5	10	—	15	—	
	11h 30′	183	5	9	—	46	—	
2	11h 30′ 30″	—	—	—	—	—	—	1 mg Atropin in 12″.
	11h 33′	195	5	—	keine Wirk.	—	—	
	11h 33′ 57″	183	5	keine Wirk.	—	—	—	
	11h 34′ 42″	195	5	—	16	18	—	
	11h 34′ 53″	183	5	keine Wirk.	—	—	—	
	11h 36′ 22″	195	5	—	8	34	—	
	11h 36′ 54″	183	5	keine Wirk.	—	—	—	
	11h 37′ 45″	195	5	—	9	28	—	
	11h 39′	183	5	15	—	17	—	
	11h 40′	183	5	15	—	27	—	
	11h 43′	—	—	—	—	—	—	10 ccm Jodthyreoglobulinlösung (= 0,2 g Substanz = 0,7 mg J.) intravenös in 1′ 15″
	11h 47′ 30″	195	5	—	8	44	—	
	11h 48′	183	5	8	—	38	—	

Tabelle 19 (Fortsetzung).

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Pulszahl während der Reizung		Grösse der Pulswellen in mm Hg	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
				des l. Vagus	des r. Vagus			
3	11h 49′	—	—	—	—	—	144	1 mg Atropin in 12″.
	11h 49′ 10″	—	—	—	—	—	144	
	11h 49′ 20″	—	—	—	—	—	133	
	11h 49′ 40″	—	—	—	—	—	138	
	11h 49′ 50″	—	—	—	—	—	140	
	11h 49′ 56″	195	5	—	keine Wirk.	—	—	
	11h 50′ 07″	183	5	keine Wirk.	—	—	—	
	11h 51′	195	5	—	keine Wirk.	—	—	
	11h 51′ 30″	183	5	keine Wirk.	—	—	—	
	11h 52′	195	5	—	keine Wirk.	—	—	
	11h 52′ 30″	183	5	keine Wirk.	—	—	—	
	11h 53′	195	5	—	10	36	—	
	11h 53′ 22″	183	5	keine Wirk.	—	—	—	
	11h 53′ 43″	195	5	—	10	30	—	
	11h 54′ 03″	183	5	keine Wirk.	—	—	—	
	11h 54′ 23″	195	5	—	10	31	—	
	11h 54′ 55″	183	5	17	—	—	—	
	11h 56′	195	5	—	7	29	—	
	11h 56′ 20″	183	5	13	—	20	—	
	11h 56′ 54″	183	5	14	—	19	—	
	11h 58′	183	5	9	—	22	—	
	11h 58′ 50″	—	—	—	—	—	136	
	11h 59′	—	—	—	—	—	—	10 ccm der gleichen Jodthyreoglobulinl. intravenös in 1′.
	11h 59′ 20″	—	—	—	—	—	144	
4	12h 01′ 30″	—	—	—	—	—	—	1 mg Atropin in 12″.
	12h 02′	—	—	—	—	—	134	
	12h 02′ 05″	195	5	—	keine Wirk.	—	—	
	12h 02′ 28″	183	5	keine Wirk.	—	—	—	
	12h 03′ 05″	195	5	—	keine Wirk.	—	—	
	12h 03′ 27″	183	5	keine Wirk.	—	—	—	
	12h 03′ 50″	195	5	—	15	19	—	
	12h 04′ 15″	183	5	keine Wirk.	—	—	—	
	12h 04′ 38″	195	5	—	12	32	—	
	12h 05′ 15″	195	5	—	8	27	—	
	12h 05′ 38″	183	5	keine Wirk.	—	—	—	
	12h 06′ 04″	195	5	—	9	33	—	
	12h 06′ 27″	183	5	16	—	—	—	
	12h 10′ 50″	—	—	—	—	—	144	
5	12h 11′	—	—	—	—	—	—	2 mg Atropin in 18″.
	12h 11′ 30″	—	—	—	—	—	132	
	12h 11′ 50″	—	—	—	—	—	136	
	12h 12′	183	5	keine Wirk.	—	—	—	
	12h 12′ 15″	195	5	—	keine Wirk.	—	—	
	12h 12′ 43″	175	5	keine Wirk.	—	—	—	
	12h 13′ 18″	180	5	—	keine Wirk.	—	—	
	12h 13′ 44″	175	5	keine Wirk.	—	—	—	
	12h 14′ 15″	175	5	—	14	8	—	
	12h 14′ 29″	175	5	keine Wirk.	—	—	—	
	12h 15′ 12″	190	5	—	13	27	—	
	12h 15′ 40″	180	5	keine Wirk.	—	—	—	
	12h 16′ 06″	190	5	—	10	33	—	

Tabelle 19 (Fortsetzung).

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Pulszahl während der Reizung		Grösse der Pulswellen in mm Hg	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
				des l. Vagus	des r. Vagus			
	12h 16′ 26″	180	5	keine Wirk.	—	—	—	
	12h 16′ 54″	195	5	—	13	26	—	
	12h 17′ 16″	183	5	keine Wirk.	—	—	—	
	12h 17′ 40″	195	5	—	8	38	—	
	12h 18′ 05″	183	5	keine Wirk.	—	—	—	
	12h 18′ 27″	195	5	—	7	46	—	
	12h 18′ 56″	183	5	15	—	7	—	
	12h 19′ 24″	195	5	—	6	50	—	
	12h 19′ 45″	183	5	9	—	30	—	
	12h 20′ 20″	183	5	12	—	18	—	
	12h 20′ 40″	—	—	—	—	—	116	
6	12h 21′ 30″	—	—	—	—	—	—	1 mg Atropin in 15″.
	12h 22′ 28″	—	—	—	—	—	110	
	12h 22′ 30″	180	5	—	keine Wirk.	—	—	
	12h 23′	175	5	keine Wirk.	—	—	—	
	12h 23′ 27″	180	5	—	15	—	—	
	12h 23′ 45″	175	5	keine Wirk.	—	—	—	
	12h 24′ 07″	180	5	—	12	20	—	
	12h 24′ 25″	175	5	keine Wirk.	—	—	—	
	12h 24′ 48″	180	5	—	12	24	—	
	12h 25′ 15″	175	5	keine Wirk.	—	—	—	
	12h 25′ 43″	195	5	—	11	31	—	
	12h 26′ 08″	175	5	keine Wirk.	—	—	—	
	12h 27′	175	5	keine Wirk.	—	—	—	
	12h 28′	175	5	16	—	—	—	

Der Übersichtlichkeit halber soll das Resultat tabellarisch zusammengestellt sein.

Die Ansprechbarkeit kehrt zurück:

	für den l. Vagus	für den r. Vagus
Vor der Jodthyreoglobulinzufuhr		
nach der ersten Atropingabe (1 mg)		
andeutungsweise . . .	nach 4′ 54″	nach 2′ 46″
voll	„ 11′	„ 5′ 41″
nach der zweiten Atropingabe (1 mg)		
andeutungsweise . . .	nach 8′ 30″	„ 4′ 12″
nicht ganz voll . . .	„ 9′ 30″	„ 7′ 15″
Nach der Jodthyreoglobulinzufuhr		
nach der dritten Atropingabe (1 mg)		
andeutungsweise . . .	nach 5′ 55″	„ 4′
voll	—	—
nach der vierten Atropingabe (1 mg)		
andeutungsweise . . .	nach 4′ 57″	„ 2′ 20″
voll	—	—

	für den l. Vagus	für den r. Vagus
nach der fünften Atropingabe (2 mg)		
andeutungsweise . . .	„ 7′ 56″	„ 3′ 15″
voll	„ 8′ 45″	„ 7′ 27″
nach der sechsten Atropingabe (1 mg)		
andeutungsweise . . .	„ 6′ 30″	„ 1′ 57″
voll	—	—

In einem zweiten Versuch war die volle Ansprechbarkeit zurückgekehrt:

Vor der Jodthyreoglobulinzufuhr

	für den l. Vagus	für den r. Vagus
nach der ersten Atropingabe (1 mg)	nach 12′	nach 21′ 30″
nach der zweiten Atropingabe (1 mg)	nach 12′ 30′	„ 19′
Nach Jodthyreoglobulinzufuhr		
nach 1 mg Atropin	„ 14′ 30′	„ 20′ 30″

Eine Verkürzung der Lähmungsdauer ist somit nach Jodthyreoglobulinzufuhr nicht zu konstatieren. Es ist somit dieser Modus nicht geeignet, eine Wirkung desselben auf die Vaguserregbarkeit darzutun.

6. Wirkung auf die Ansprechbarkeit des Depressors.

Zur Prüfung dieser Frage wurden nur Kaninchen herangezogen. Technisch ist zu dem im Abschnitt über Methodik Gesagten noch folgendes zu bemerken. Der N. depressor wurde beiderseits am Hals frei präpariert, wo er als dünner Faden dicht neben dem Sympathikus verläuft. Die Präparierung muss sorgfältig geschehen und jede Zerrung vermieden werden, da der feine Nervenast leicht Schaden nimmt. Auch ist für sofortiges Zurückbetten in den Wundspalt und Zudecken desselben nach jeder Reizung Sorge zu tragen, um Eintrocknung zu verhüten. Beobachtet man nicht alle diese Kautelen, so erlebt man, dass die Ansprechbarkeit allmählich abnimmt und schliesslich sogar ganz erlischt. Es ist darum geraten, überhaupt möglichst wenig Reizungen vorzunehmen und sich auf das gerade Notwendige zu beschränken. Auch dann erlebt man noch oft genug Enttäuschungen. Versuche am Depressor des Kaninchens erfordern jedenfalls grosse Sorgfalt.

Der Nerv wurde abgebunden und zerschnitten.

Ich lasse zwei Protokollauszüge folgen, welche die deutlichsten Resultate unter meinen Versuchen wiedergeben.

Tabelle 20.

Versuch XV. 26. Juni 1913. Kaninchen, Gewicht 2950 g. 4½ Uhr 2 g Urethan subkutan. Vagi und Depressoren intakt.

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Blutdruck in mm Hg bei Reizung des l. Depressors	Depression in mm Hg	Blutdruck in mm Hg bei Reizung des r. Depressors	Depression in mm Hg	Bemerkungen
1	5h 50′	180	10	—	—	113	22	
	5h 50′ 10″	—	—	—	—	89		
2	5h 51′	160	10	112	30	—	—	
	5h 51′ 10″	—	—	82		—	—	
	5h 51′ 20″	—	—	110	—	—	—	
	5h 51′ 30″	—	—	115	—	—	—	
	5h 57′	—	—	—	—	—	—	10 ccm Jodthyreoglobulinlösung (= ca. 0,2 g Substanz = 0,7 mg J.) intravenös in 1′ 5″.
3		180	10	—	—	134	36	
	5h 57′ 12″	—	—	—	—	98		
4	6h	160	10	132	48	—	—	
	6h 00′ 13″	—	—	84		—	—	
	6h 04′	180	10	—	—	134	30	
	6h 04′ 10″	—	—	—	—	104		
5	6h 07′	160	10	138	40	—	—	
	6h 07′ 12″	—	—	98		—	—	
6	6h 09′	180	10	—	—	136	26	
	6h 09′ 10″	—	—	—	—	110		
7	6h 18′	160	10	138	36	—	—	
	6h 18′ 12″	—	—	102		—	—	

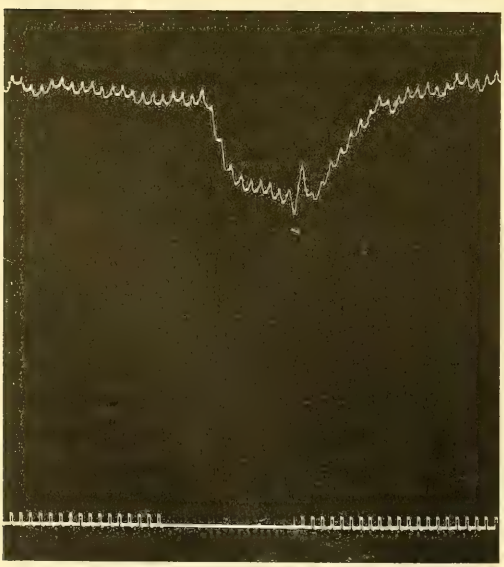


Fig. 21. Depressorreizung vor der Jodthyreoglobulinzufuhr. Nr. 2 aus Tab. 20.

Der Versuch ergibt, dass, während die Reizung des linken Depressors bei einem Rollenabstand von 160 mm eine Depression von 30 mm Hg auslöste, sie nach der Jodthyreoglobulininjektion eine solche bis 48 mm bewirkte. Die Reizung des rechten Depressors ergab bei 180 mm Rollenabstand vor der Injektion eine Depression von 22 mm und nachher eine solche bis 36. Fig 21 u. 22 geben zwei Ausschnitte aus der Kurve wieder.

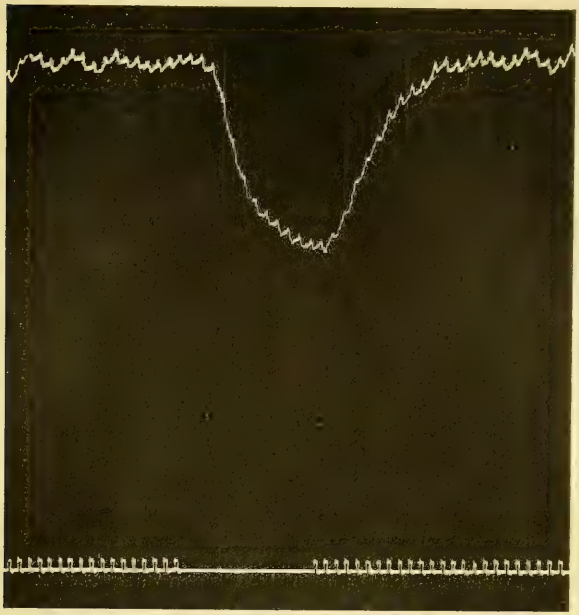


Fig. 22. Depressorreizung nach der Jodthyreoglobulinzufuhr. Nr. 4 aus Tab. 20.

Tabelle 21.

Versuch XXX. Kaninchen, Gewicht 2800 g. 3¾ Uhr 2 g Urethan subkutan. Beginn des Versuches 4 Uhr 45 Min.

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Blutdruck in mm Hg bei Reizung des 1. Depressors	Depression in mm Hg	Blutdruck in mm Hg bei Reizung des r. Depressors	Depression in mm Hg	Bemerkungen
1	5h 01′	180	10	—	—	118	20	
	5h 01′ 10″	—	—	—	—	98		
	5h 01′ 27″	—	—	—	—	121	—	
2	5h 05′	195	10	126	22	—	—	
	5h 05′ 12″	—	—	104		—	—	
3	5h 06′	195	10	—	—	116	18	
	5h 06′ 12″	—	—	—	—	98		Beide Depressoren durchschnitten.
4	5h 10′	195	10	117	15	—	—	
	5h 10′ 03″	—	—	102		—	—	
5	5h 12′	180	10	—	—	119	21	
	5h 12′ 06″	—	—	—	—	98		
6	5h 15′	180	10	—	—	107	25	
	5h 15′ 10″	—	—	—	—	82		
	5h 15′ 30″	—	—	—	—	118	—	
	5h 20′	—	—	—	—	118	—	10 ccm Jodthyreoglobulinlösung (= 0,17 g Substanz = 0,6 mg J.) in 1′ 4″ intravenös.
	5h 21′	—	—	—	—	128	—	

Tabelle 21 (Fortsetzung).

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Blutdruck in mm Hg bei Reizung des l. Depressors	Depression in mm Hg	Blutdruck in mm Hg bei Reizung des r. Depressors	Depression in mm Hg	Bemerkungen
7	5h 25′	180	10	—	—	120	41	
	5h 25′ 10″	—	—	—	—	82		
8	5h 28′	195	10	125	14	—	—	
	5h 28′ 09″	—	—	111		—	—	
	5h 35′	—	—	—	—	130	—	9 ccm derselben Jodthyreoglobulinlösung in 1′.
	5h 36′	—	—	—	—	134	—	
9	5h 37′	195	10	134	26	—	—	
	5h 37′ 10″	—	—	108		—	—	
10	5h 39′	195	10	—	—	130	24	
	5h 39′ 10″	—	—	—	—	106		
11	5h 42′	195	10	127	26	—	—	
	5h 42′ 09″	—	—	101		—	—	

Während die Reizung des linken Depressors bei Rollenabstand 195 eine Depression von 15—22 mm Hg hervorrief, bewirkte sie nach der Jodthyreoglobulinzufuhr eine solche von 26 mm. Rechterseits machte sie bei Rollenabstand 195 18 mm Hg und bei Rollenabstand 180 20—25 mm Hg aus; nach Jodthyreoglobulinzufuhr dagegen 24 bzw. 41 mm Hg. Vgl. die Fig. 23 und 24.

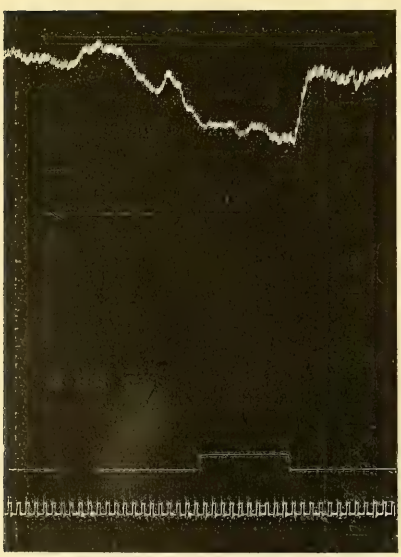


Fig. 23. Depressorreizung vor der Jodthyreoglobulinzufuhr. Nr. 3 aus Tab. 21.

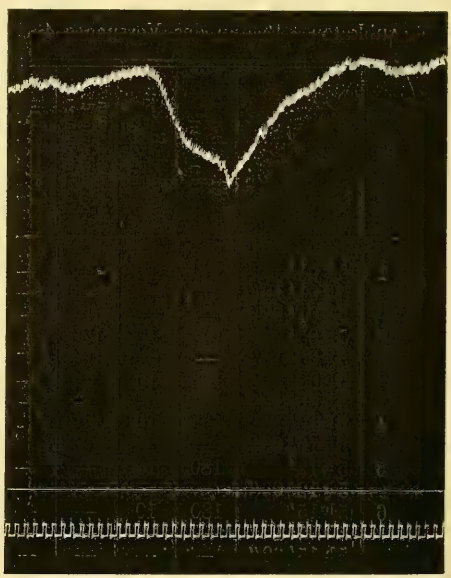


Fig. 24. Depressorreizung nach der Jodthyreoglobulinzufuhr. Nr. 7 aus Tab. 21.

7. Wirkung auf die Ansprechbarkeit des Splanchnikus.

Es sollte nun geprüft werden, ob der dem sympathischen Apparat zugehörige Nerv durch Jodthyreoglobulin in gleicher Weise beeinflusst wird wie die bisher besprochenen. Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist in folgendem niedergelegt.

Was die Methodik anbelangt, so wurde dem Tier (Kaninchen) in Seitenlage ein 5 cm langer Schnitt im 11. Interkostalraum gemacht und unter schonendem Vorgehen der Splanchnikus proximalwärts der Nebenniere aufgesucht. Der Nerv wurde auf einer Strecke von $1^1/_2$ cm frei präpariert und auf die Schlinge genommen. Bei der Reizung wurde er sorgfältig etwas emporgehoben unter Vermeidung jeder Zerrung.

Tabelle 22.

Versuch LVIII. 11. November 1915. Kaninchen, Gewicht 2400 g. 5 ccm 5%iges Chloralhydrat per rectum eingeführt. O_2-Atmung unter Zusatz von Äther.

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Blutdruck in mm Hg	Reizung des	Absolute Druckerhöhung	Bemerkungen
	11h 04′	—	—	46	—	—	
1	11h 05′	30	5	46	l. Splanchn.	24	
	11h 05′ 06″	—	—	70	—		
2	11h 05′ 30″	30	5	48	l. Splanchn.	22	
	11h 05′ 36″	—	—	70	—		
	11h 06′ 08″	—	—	48	—	—	
3	11h 07′	30	5	46	r. Splanchn.	22	
	11h 07′ 08″	—	—	68	—		
	11h 09′	—	—	47	—	—	0,15 g Jodthyreoglobulin
	11h 09′ 35″	—	—	56	—	—	in 35″.
	11h 10′	—	—	50	—	—	0,15 g Jodthyreoglobulin
	11h 10′ 25″	—	—	53	—	—	in 25″.
4	11h 14′	30	5	42	l. Splanchn.	32	
	11h 14′ 08″	—	—	74	—		
5	11h 17′	30	5	43	l. Splanchn.	30	
	11h 17′ 08″	—	—	73	—		
6	11h 20′	30	5	43	r. Splanchn.	28	
	11h 20′ 08″	—	—	71	—		

Der Versuch zeigt, dass Jodthyreoglobulin die Ansprechbarkeit des Splanchnikus gegenüber dem faradischen Strom fördert. Die Druckerhöhung betrug nach der Jodthyreoglobulinzufuhr rund 30% mehr als vorher.

Die Fig. 25 und 26 geben den Effekt der Reizung Nr. 2 und 4 aus Tabelle 1 bildlich wieder.

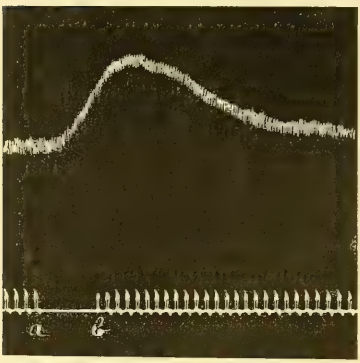


Fig. 25. Reizung des Splanchnikus vor Jodthyreoglobulinzufuhr. Nr. 3 aus Tab. 22. Von *a*—*b* Dauer der Reizung.

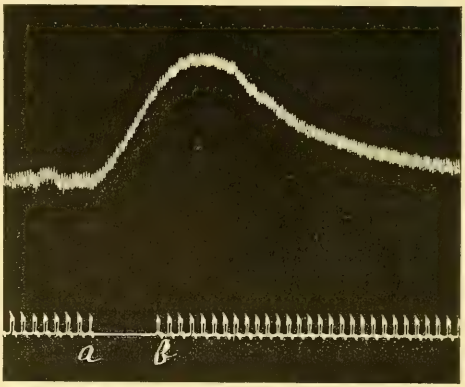


Fig. 26. Reizung des Splanchnikus nach Jodthyreoglobulinzufuhr. Nr. 4 aus Tab. 22. Von *a*—*b* Dauer der Reizung.

8. Wirkung auf den Adrenalineffekt.

Kraus und Friedenthal[1]) haben gezeigt, dass Schilddrüsenextrakte die pressorische Wirkung des Adrenalins verstärken. Es handelt sich darum, zu wissen, ob diese Eigenschaft dem Jodthyreoglobulin zukommt.

Nach verschiedenen, nicht zum Ziele führenden Vorversuchen erwies sich folgender Modus als der geeignetste. Es wurde dem in Urethannarkose aufgespannten Tier durch die Vena jugularis innerhalb einer bestimmten Zeit eine bestimmte Menge einer sehr verdünnten Adrenalin- (resp. Suprarenin-)lösung (0,001 g Subst. in 50 ccm physiol. Kochsalzlösung) eingeführt. Beide Substanzen wurden mir in liberaler Weise von den resp. Herstellern der Präparate, Parke, Davis & Co. und Meister & Lucius in Höchst, zur Verfügung gestellt. Ich spreche beiden Firmen auch an dieser Stelle meinen Dank aus. Wenn die Zufuhr der Substanz im gleichen Zeitabschnitt geschieht, so erhält man jedesmal die gleiche Blutdruckerhöhung, was sowohl die Intensität wie die Dauer anbelangt. Durch Verwendung einer Bürette mit Glashahn und einer im Gummischlauch eingeschalteten Glaskapillare kann man auf die Sekunde genau den Einlauf regulieren. Der Glashahn hat gegenüber dem Quetschhahn

1) loc. cit.

den Vorteil, dass man ihn rasch vollständig öffnen und schliessen kann. Meist wurde 1 ccm Lösung einlaufen lassen. Um Vergleichswerte zu erhalten, ist es durchaus erforderlich, diese Kautele einzuhalten, da sonst sich Differenzen in den Kurvenbildern ergeben. Zu den Versuchen wurden Kaninchen, Hunde und Katzen verwendet.

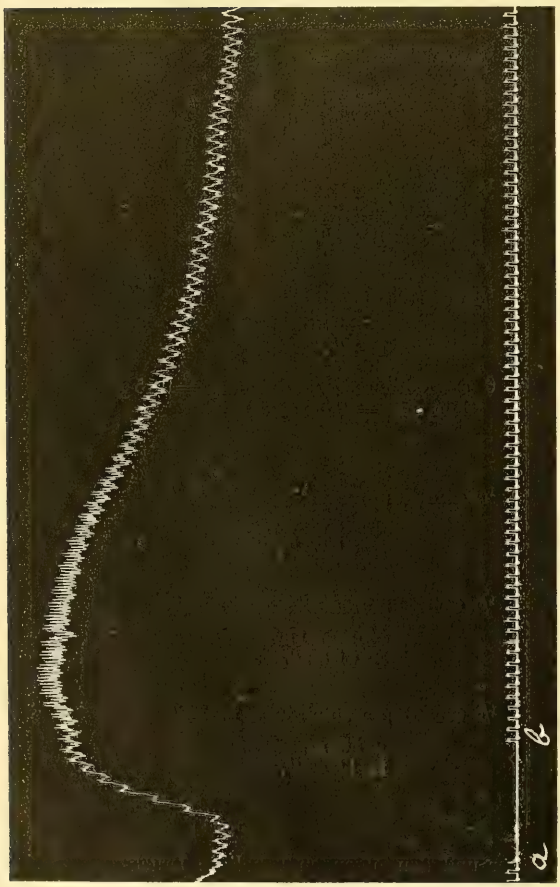
Ich lasse die Protokolle folgen.

Tabelle 23.

Versuch XIII. 19. Juni 1913. Kaninchen, Gewicht 2750 g. 4 Uhr 2 g Urethan subkutan. Beginn des Versuches 5 Uhr 20 Min. Vagi und Depressores intakt. Pulszahl in 10 Sek.: 44, Grösse der Pulswellen: 1 mm Hg. 0,5 ccm Suprareninlösung enthält $^1/_{100}$ mg Suprarenin.

Nr.	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
	5 h 41′ 50″	86	
1	5 h 42′	86	½ ccm Suprareninlösung in 19″.
	5 h 42′ 15″	113	
	5 h 42′ 25″	126	**+ 40 mm Hg**[1]**).**
	5 h 42′ 45″	107	**D 1′ 15″.**
	5 h 42′ 55″	96	
	5 h 43′ 15″	86	
2	5 h 43′ 20″	86	½ ccm Suprareninlösung in 13″.
	5 h 43′ 35″	128	**+ 42 mm Hg.**
	5 h 43′ 55″	112	**D 55″.**
	5 h 44′ 15″	86	
	5 h 44′ 35″	78	
3	5 h 44′ 40″	78	½ ccm Suprareninlösung in 17″.
	5 h 45′	114	**+ 36 mm Hg.**
	5 h 45′ 20″	96	**D 1″.**
	5 h 45′ 40″	80	
	5 h 49′	76	6 ccm Jodthyreoglobulinlösung = 0,15 g
	5 h 49′ 40″	78	Substanz = 0,5 mg J.).
	5 h 50′ 30″	90	
	5 h 51′	98	
	5 h 51′ 10″	100	
4	5 h 53′ 30″	104	½ ccm Suprareninlösung in 16″.
	5 h 53′ 50″	130	**+ 40 mm Hg.**
	5 h 54′ 10″	144	**D 1′ 20″.**
	5 h 54′ 30″	122	
	5 h 54′ 50″	104	
5	5 h 55′ 20″	98	½ ccm Suprareninlösung in 21″.
	5 h 55′ 55″	142	**44 mm Hg.**
	5 h 56′ 05″	140	**D 1′ 30″.**
	5 h 56′ 25″	110	
	5 h 56′ 50″	98	
6	6 h 05′	90	½ ccm Suprareninlösung in 14″.
	6 h 05′ 35″	146	**+ 56 mm Hg.**
	6 h 06′ 05″	112	**D 1′ 47″.**
	6 h 06′ 35″	94	
	6 h 06′ 52″	90	

1) Das +-Zeichen bedeutet auf dieser und den folgenden Tabellen: Druckerhöhung, D bedeutet: Dauer der Druckerhöhung. Ich habe die Werte für beide auf den Tabellen besonders angeführt, um ein rasches Orientieren zu gestatten.



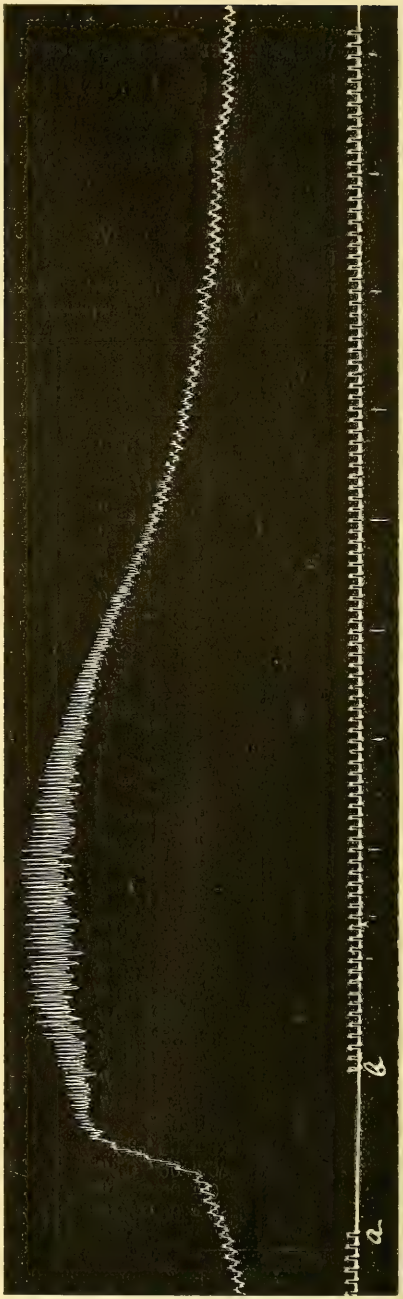


Fig. 27. Suprareninneffekt vor Jodthyreoglobulininjektion. Nr. 2 aus Tab. 23. Von *a*—*b* Dauer der Injektion.

Der Versuch zeigt, dass, während die Druckzunahme unter dem Einfluss von 1/2 ccm Suprareninlösung 36—42 mm Hg betrug und die Dauer der Druckerhöhung 55 Sekunden bis 1 Minute 15 Sekunden ausmachte, erstere nach der Jodthyreoglobulininjektion 40—56 mm und letztere 1 Min. 20 Sek. bis 1 Min. 47 Sek. betrug. Jede folgende Suprareninzufuhr löst einen stärkeren Effekt aus, was sowohl die Höhe als die Dauer der Druckerhöhung anbetrifft, die Wirksamkeit des Jodthyreoglobulins ist also in ständigem Wachsen begriffen. Das ist 15 Minuten nach Schluss der Injektion noch der Fall.

Die Fig. 27 und 28 geben die Wirkung vor und nach der Jodthyreoglobulininjektion wieder.

Tabelle 24.

Versuch XIV. 23. Juni 1913. Kaninchen, Gewicht 2500 g. 4 Uhr 2 g Urethan subkutan. Beginn des Versuches 5 Uhr 15 Min. Vagi und Depressoren intakt. 0,5 ccm Suprareninlösung = 1/100 mg Suprarenin.

Nr.	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
	5 h 43′ 50″	90	
1	5 h 44′	90	1/2 ccm Suprareninlösung in 15″.
	5 h 44′ 15″	132	
	5 h 44′ 25″	155	+ 65 mm Hg.
	5 h 44′ 40″	130	D 1′ 30″.
	5 h 45′	106	
	5 h 45′ 30″	96	
	5 h 45′ 50″	96	
2	5 h 46′	98	1/2 ccm Suprareninlösung in 20″.
	5 h 46′ 30″	160	+ 62 mm Hg.
	5 h 47′	116	D 1′ 18″.
	5 h 47′ 30″	102	
	5 h 47′ 40″	94	
3	5 h 48′	90	1/2 ccm Suprareninlösung in 11″.
	5 h 48′ 27″	166	+ 76 mm Hg.
	5 h 49′	116	D 1′ 45″.
	5 h 49′ 30″	100	
	5 h 49′ 40″	98	
	5 h 51′	98	7 ccm Jodthyreoglobulinlösung (= 0,15 g Substanz = 0,57 mg J.) in 2′.
4	6 h 01′	82	1/2 ccm Suprareninlösung in 28″.
	6 h 01′ 40″	156	
	6 h 02′	126	+ 74 mm Hg.
	6 h 02′ 30″	102	D 2′ 6″.
	6 h 02′ 50″	89	
	6 h 03′	88	
	6 h 03′ 06″	80	
5	6 h 05′	78	1/2 ccm Suprareninlösung in 28″.
	6 h 05′ 45″	157	+ 79 mm Hg.
	6 h 06′	136	D > 1′ 50″.
	6 h 06′ 30″	110	
6	6 h 06′ 50″	100	1/2 ccm Suprareninlösung in 6″.
	6 h 07′ 10″	166	
	6 h 07′ 40″	142	+ 66 mm Hg.
	6 h 08′	118	D 1′ 38″.
	6 h 08′ 28″	100	
	6 h 08′ 30″	98	

Während hier die Druckzunahme vor der Jodthyreoglobulinzufuhr 62—76 mm Hg und die Dauer der Druckerhöhung 1 Min. 30 Sek. bis 1 Min. 45 Sek. betrug, machte nach derselben erstere 66—79 mm Hg und letztere 1 Min. 38 Sek. bis 2 Min. 6 Sek. aus. Hier war die Wirkung 8 Min. nach Schluss der Jodthyreoglobulininjektion am stärksten. Allmählich wird die Wirkung wieder schwächer, wie das bei wiederholter Adrenalinzufuhr eine bekannte Erscheinung ist.

Tabelle 25.

Versuch XVI. 3. Juli 1913. Kaninchen, Gewicht 2150 g. 4¾ Uhr 2 g Urethan subkutan. Beginn des Versuches 6 Uhr. Vagi intakt. 0,5 ccm Suprareninlösung = 1/100 mg Substanz.

Nr.	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
1	6h 25′	114	½ ccm Suprareninlösung in 18″.
	6h 25′ 25″	160	**+ 46 mm Hg.**
	6h 26′	116	**D 1′ 16″.**
	6h 26′ 06″	114	
2	6h 26′ 10″	113	½ ccm Suprareninlösung in 18″.
	6h 26′ 46″	156	**+ 43 mm Hg.**
	6h 27′	121	**D 1′ 10″.**
	6h 27′ 20″	113	
3	6h 27′ 30″	112	½ ccm Suprareninlösung in 18″.
	6h 27′ 48″	155	**+ 43 mm Hg.**
	6h 28′	130	**D > 1′.**
	6h 28′ 20″	122	10 ccm Jodthyreoglobulinlösung (= 0,2 g Substanz = 0,7 mg J.) in 2′.
4	6h 33′	120	½ ccm Suprareninlösung in 19″.
	6h 33′ 35″	166	
	6h 34′	148	**+ 46 mm Hg.**
	6h 34′ 30″	134	**D 2′ 30″.**
	6h 35′	124	
	6h 35′ 30″	120	
5	6h 36′ 10″	120	½ ccm Suprareninlösung in 19″.
	6h 36′ 44″	183	
	6h 37′	156	**+ 63 mm Hg.**
	6h 37′ 30″	132	**D 2′ 10″.**
	6h 38′ 20″	120	
6	6h 43′	121	½ ccm Suprareninlösung in 21″.
	6h 43′ 45″	192	
	6h 44′	153	**+ 71 mm Hg.**
	6h 44′ 30″	132	**D 2′ 8″.**
	6h 45′	122	
	6h 45′ 08″	121	

Die Druckerhöhung, welche hier vor der Jodthyreoglobulinzufuhr 43—46 mm Hg betragen hatte, stieg nach derselben auf 63—71, während die Dauer des Effektes von 1 Min. 6 Sek. auf 2 Min. 8 Sek. bis 2 Min. 30 Sek. heranwuchs. Die Wirkung war noch ungemindert vorhanden 14 Minuten nach Schluss der Injektion. Anfangs war sie

nur in bezug auf die Dauer des Effektes vorhanden. Die stärkste Wirkung auf die Höhe der Druckvermehrung war erst 12 Min. nach Schluss der Injektion bemerkbar.

Siehe bez. dieses Versuches die Fig. 29 und 30.

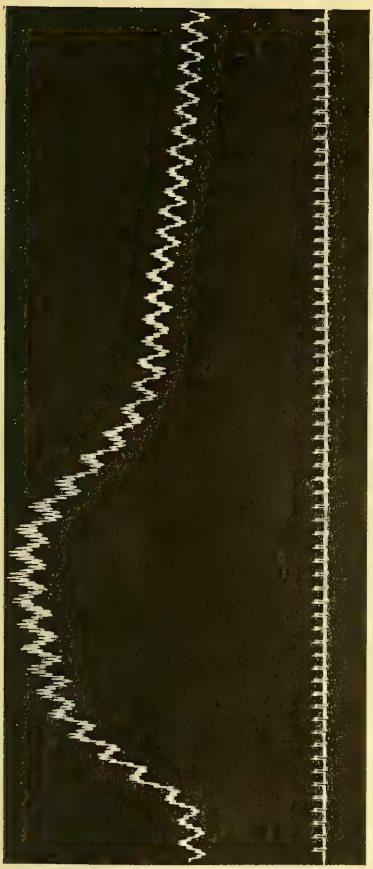


Fig. 29. Adrenalineffekt vor der Jodthyreoglobulinzufuhr. (Höhe reduziert um 37 mm.)

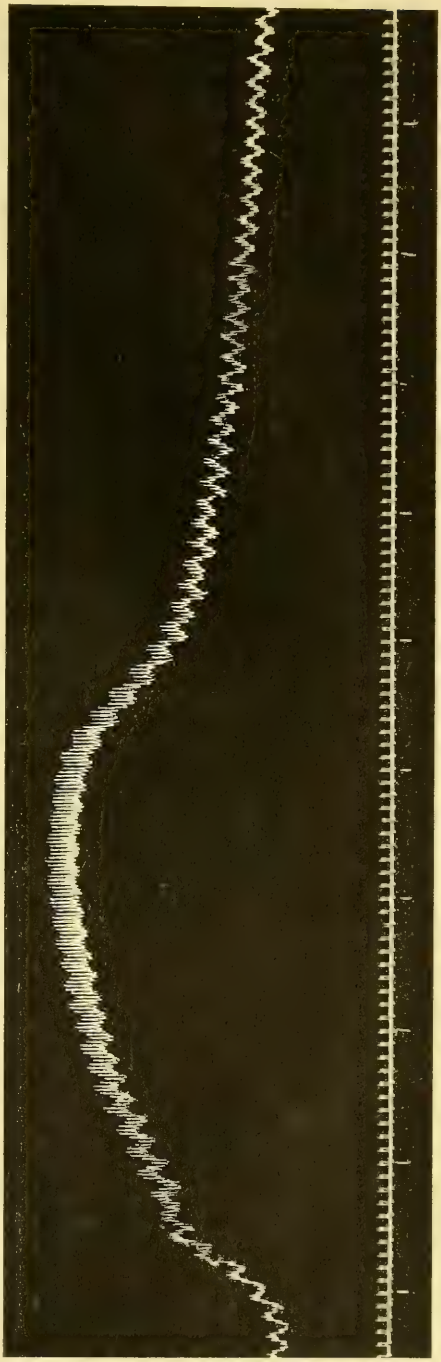


Fig. 30. Adrenalineffekt nach der Jodthyreoglobulinzufuhr. (Höhe reduziert um 47 mm.)

Tabelle 26.

Versuch XLV. 22. Mai 1914. Katze, Gewicht 2450 g. 4 Uhr 15 Min. 2½ ccm Paraldehyd. Äthernarkose. Vagi, Depressoren, Sympathici beiderseits durchschnitten. 1 ccm Suprareninlösung = 1/10 mg Suprarenin.

Nr.	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
1	5 h 27′	147	1 ccm Suprareninlösung in 10″.
	5 h 27′ 30″	167	+ 20 mm Hg.
	5 h 28′	160	D 1′ 57″.
	5 h 28′ 57″	147	
2	5 h 29′ 10″	144	2 ccm Suprareninlösung in 22″.
	5 h 29′ 46″	167	
	5 h 30′	167	+ 20 mm Hg.
	5 h 31′	158	D 2′ 60″.
	5 h 32′ 10″	144	
	5 h 34′	140	30 ccm Jodthyreoglobulinlös. (= 0,75 g
3	5 h 40′	132	Substanz = 2,8 mg J.).
	5 h 40′ 37″	160	2 ccm Suprareninlösung in 17″.
	5 h 41′	160	
	5 h 42′	162	+ 30 mm Hg.
	5 h 43′	154	D 6′ 4″.
	5 h 44′	143	
	5 h 45′	136	
	5 h 46′ 04″	132	

Auch hier, bei der Katze, wird die Suprareninwirkung bedeutend verstärkt, was wenigstens die Dauer des Effektes anbelangt. Während sie vor der Injektion 2 Min. 60 Sek. betrug, stieg sie nach derselben auf 6 Min. 4 Sek. Die Druckerhöhung nahm um 10 mm zu.

Tabelle 27.

Versuch XLIV. 13. Mai 1914. Hund, Gewicht 20 kg. Vagi und Depressoren intakt. 1 ccm Suprareninlösung = 0,07 mg Suprarenin.

Nr.	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
1	10 h 55′	143	3 ccm Suprareninlösung in 7″.
	10 h 55′ 32″	205	+ 62 mm Hg.
	10 h 56′	168	D 30″.
	10 h 56′ 30″	143	
	10 h 58′	154	10 ccm Jodthyreoglobulinlös. (= 0,25 g
	10 h 59′	170	Substanz = 0,9 mg J.) in 1′.
	10 h 59′ 30″	180	10 ccm derselben Jodthyreoglobulin-
	11 h	184	lösung in 20″.
	11 h 00′ 30″	187	10 ccm derselben Jodthyreoglobulin-
	11 h 01′ 05″	188	lösung in 35″.
2	11 h 12′	173	3 ccm Suprareninlösung in 26″.
	11 h 12′ 16″	156	+ 29 mm Hg.
	11 h 12′ 32″	202	D 29″.
	11 h 12′ 29″	173	
	11 h 13′ 25″	138	
3	11 h 15′	150	3 ccm Suprareninlösung in 18″.
	11 h 15′ 30″	212	+ 62 mm Hg.
	11 h 16′ 12″	150	D 1′ 12″.
4	11 h 18′	143	3 ccm Suprareninlösung in 25″.
	11 h 18′ 31″	183	40 mm Hg.
	11 h 19′ 29″	143	D 1′ 29″.

Auch beim Hund ist somit eine Verstärkung der Jodthyreoglobulinwirkung zu beobachten, die sich in diesem Versuch zwar nur hinsichtlich der Dauer der Wirkung bemerkbar gemacht hat. Während der Druck vor der Injektion nach 30 Sek. wieder auf die vorherige Höhe sank, brauchte er zu diesem Ende nach derselben 1 Min. 29 Sek. Die Wirkung nahm 14 Min. nach der Injektion noch zu und war 18 Min. danach noch gleich stark.

Fassen wir das Resultat aller dieser Versuche zusammen, so ersehen wir also, dass das Jodthyreoglobulin die Eigenschaft hat, die Wirkung des Adrenalins auf den Blutdruck, was sowohl die Intensität als die Dauer derselben anbelangt, bedeutend zu verstärken.

Es erübrigt zu erwähnen, dass nach Adrenalin-(Suprarenin-) Zufuhr die intravenöse Injektion von Jodthyreoglobulin sozusagen regelmässig eine vorübergehende mehr oder weniger ausgesprochene Blutdrucksenkung, gefolgt oder auch nicht von einer vorübergehenden Blutdruckerhöhung, herbeiführt. Wir haben gesehen, dass beim nicht vorbehandelten Tier Jodthyreoglobulin keine Blutdruckveränderung bewirkt. Nach der vasokonstriktorischen Wirkung des Adrenalins kommt somit dem Jodthyreoglobulin eine solche zu. In einer späteren Abhandlung werde ich zeigen, dass auch nach der Zufuhr anderer den Blutdruck beeinflussenden Substanzen das Jodthyreoglobulin depressorische Eigenschaften besitzt. Dabei ist zu beachten, dass diese Wirkung eintritt, nachdem der Effekt der den Blutdruck beeinflussenden Substanz vollständig abgeklungen ist. Das Jodthyreoglobulin hat also die Eigenschaft, eine latent gewordene (abgeklungene) Reizwirkung wieder wachzurufen. Es macht die Antezedenzien wieder manifest.

Kraus und Friedenthal[1]) geben an, dass auf der Höhe des Adrenalineffektes („während der maximalen Wirkung") die elektrische Erregbarkeit des Vagus herabgesetzt bzw. aufgehoben sei. Diese Ansicht ist irrtümlich. Schon Oliver und Schäfer[2]) haben gezeigt, dass der Vagus durch Adrenalin miterregt wird, indem sie dartaten, dass der Vorhof während des Adrenalineffektes in Diastole stehen bleibt und der Ventrikel seltener schlägt, während beides ausbleibt, wenn beide Vagi durchschnitten oder durch Atropin gelähmt sind. Ich habe Kraus' und Friedenthal's Angabe nachgeprüft und bin nicht imstande, sie zu bestätigen. Ich habe den Vagus sowohl

1) loc. cit.
2) loc. cit.

im aufsteigenden wie im absteigenden Ast der Kurve faradisch erregbar gefunden, wie folgende Versuche lehren.

Tabelle 28.

Versuch XXII. 31. Oktober 1913. Kaninchen, Gewicht 2225 g. 3 Uhr 30 Min. 1,5 g Urethan subkutan. Vagi und Depressoren intakt. 0,5 ccm Adrenalinlösung = 1/100 mg Substanz.

Nr.	Zeit	Rollenabst. in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Pulszahl in 10″ bei Reizung des l. Vagus	Pulszahl in 10″ bei Reizung des r. Vagus	Pulsgrösse in mm Hg	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
	6 h 10′ 55″	—	—	—	—	—	95	
1	6 h 11′	190	10	15	—	18	—	
	6 h 14′ 50″	—	—	—	—	—	90	
2	6 h 15′	185	10	—	8	19	—	
3	6 h 16′	—	—	—	—	—	101	1/2 ccm Adrenalinlösung in 5″.
	6 h 16′ 10″	—	—	—	—	—	124	
	6 h 16′ 20″	—	—	—	—	—	141	
	6 h 16′ 40″	—	—	—	—	—	121	
	6 h 17′	—	—	—	—	—	101	
4	6 h 20′	—	—	—	—	—	88	1/2 ccm Adrenalinlösung in 5″.
	6 h 20′ 19″	—	—	—	—	—	150	
5	6 h 20′ 26″	190	10	14	—	18	—	
	6 h 20′ 40″	—	—	—	—	—	106	
	6 h 20′ 50″	—	—	—	—	—	94	
	6 h 21′	—	—	—	—	—	88	
6	6 h 22′	—	—	—	—	—	85	1/2 ccm Adrenalinlösung in 5″.
	6 h 22′ 19″	—	—	—	—	—	151	
7	6 h 22′ 28″	185	10	—	9	18	—	
	6 h 22′ 42″	—	—	—	—	—	138	
	6 h 22′ 50″	—	—	—	—	—	106	
	6 h 23′	—	—	—	—	—	88	
	6 h 23′ 15″	—	—	—	—	—	85	

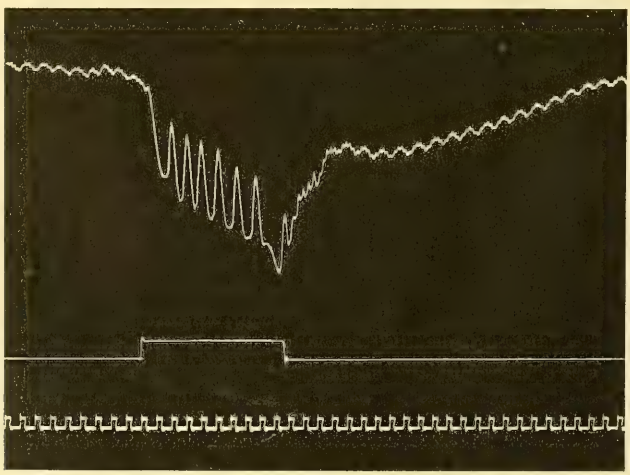


Fig. 31. Vagusreizung. Nr. 2 aus Tab. 28.

Die Reizung mit dem faradischen Strom gibt bei gleicher Reizstärke den gleichen Ausschlag vor und während des Adrenalineffektes (absteigender Schenkel). Vgl. Fig. 31 und 32.

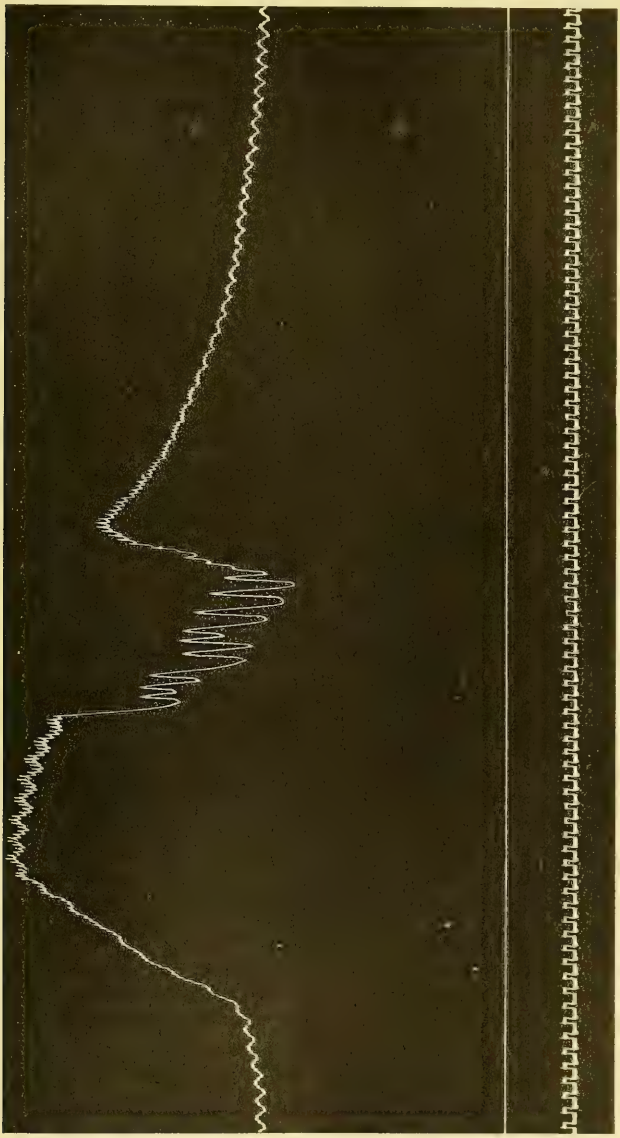


Fig. 32. Vagusreizung während des Adrenalineffektes. Nr. 7 aus Tab. 28. (Gleicher Rollenabstand wie bei Fig. 31.)

Tabelle 29.

Versuch XXIV. 6. November 1913. Kaninchen, Gewicht 2550 g. 4½ Uhr 1,5 g Urethan. 0,5 ccm Suprareninlösung = 1/100 mg Substanz.

Nr.	Zeit	Rollenabst. in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
1	6 h 30′	185	6	97	Vaguspulse und Depression bis 63.
2	6 h 39′	—	—	81	½ ccm Suprareninlösung in 6″.
	6 h 39′ 15″	—	—	152	
	6 h 39′ 27″	—	—	136	
3	6 h 39′ 28″	185	9	134	Während der Reizdauer Vaguspulse und Depression bis 112.
	6 h 39′ 49″	—	—	122	
4	6 h 39′ 57″	185	5	104	Vaguspulse und Depression bis 77.
	6 h 40′ 04″	—	—	96	
	6 h 40′ 24″	—	—	81	
	6 h 40′ 40″	—	—	80	
5	6 h 41′ 09″	—	—	78	½ ccm Suprareninlösung in 6″.
6	6 h 41′ 22″	185	6	146	Vaguspulse und Depression bis 101.
	6 h 41′ 30″	—	—	137	
7	6 h 41′ 39″	180	7	—	Vaguspulse und Depression bis 94.
	6 h 41′ 57″	—	—	122	
8	6 h 42′ 03″	180	4	100	Vaguspulse und Depression bis 96.
	6 h 42′ 10″	—	—	99	
	6 h 42′ 20″	—	—	90	
	6 h 42′ 40″	—	—	84	
	6 h 42′ 59″	—	—	78	
9	6 h 43′ 17″	—	—	78	½ ccm Suprareninlösung in 6″.
10	6 h 43′ 24″	160	4	107	Vaguspulse und Depression bis 88.
	6 h 43′ 29″	—	—	146	
11	6 h 43′ 40″	160	6	135	Vaguspulse und Depression bis 112.
	6 h 44′	—	—	120	
12	6 h 44′ 12″	160	6	103	Vaguspulse und Depression bis 79.
	6 h 44′ 17″	—	—	97	
	6 h 44′ 20″	—	—	96	
	6 h 44′ 30″	—	—	85	

Suprareninwirkung

Während der Reizdauer traten Vaguspulse und Depression auf, während der Blutdruck nach Ende derselben wieder auf die Höhe ging, auf die er empor- oder abgestiegen wäre, wenn keine elektrische Reizung stattgefunden hätte.

Aus Fig. 33 tritt das ohne weiteres zutage.

Dass der Vagus während des Adrenalineffektes ohne weiteres miterregt wird, lässt sich übrigens aus vielen Kurven deutlich ersehen. Bei manchen Tieren, mit offenbar leicht ansprechbarem Vagus findet man in der Periode der Blutdrucksteigerung ausgesprochene Vaguspulse. Diese treten besonders markant nach Jodthyreoglobulineingabe hervor. Wird dann Atropin zugeführt, so verschwinden sie, während der Blutdruck nicht beeinflusst wird. Figur 34 zeigt dieses Verhalten. Bei *b* wurden 2 mg Atropin intravenös beigebracht.

Mehr beiläufig soll erwähnt werden, dass ich gemäss den Angaben früherer Autoren (Oliver und Schäfer, Verworn, von den

Velden usw.) während des Adrenalineffektes die Reizung des Depressors wirkungslos fand. Beim Kaninchen war eine 10 Sekunden

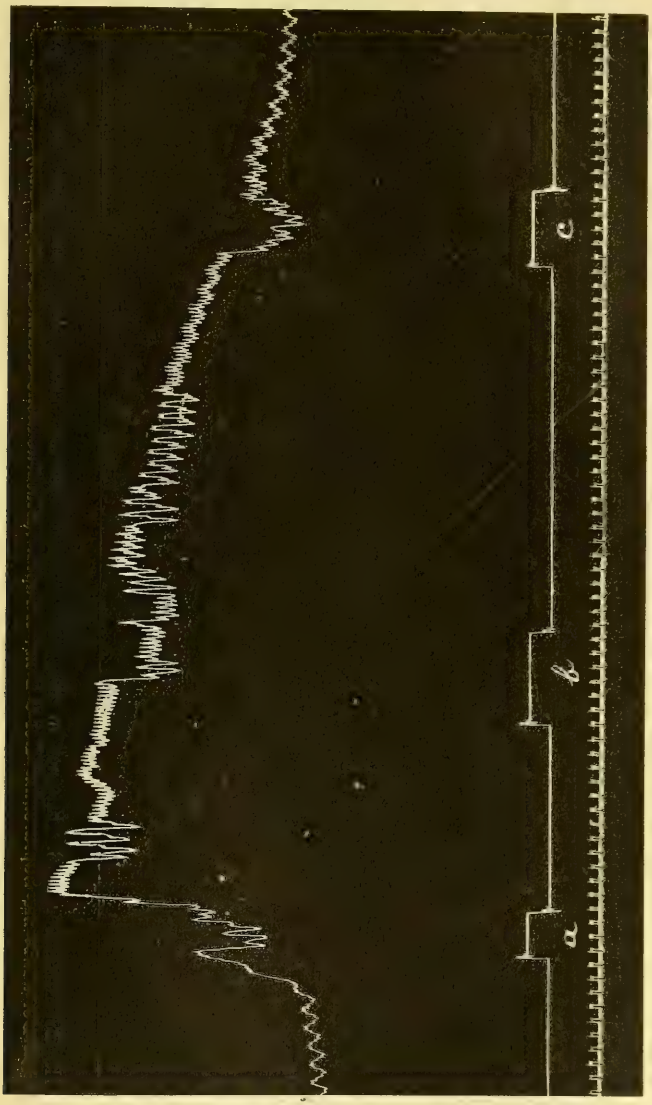


Fig. 33. Vagusreizung (bei *a*, *b* und *c*) während des Adrenalineffektes. Nr. 10, 11 und 12 aus Tab. 29.

lange Reizung mit dem faradischen Strom bei 50 mm Rollenabstand effektlos, während vor und nach dem durch $^1/_{100}$ mg Adrenalin bewirkten Gefässkrampf die gleiche Reizung eine Depression von 40 bis 50 mm Quecksilber auslöste.

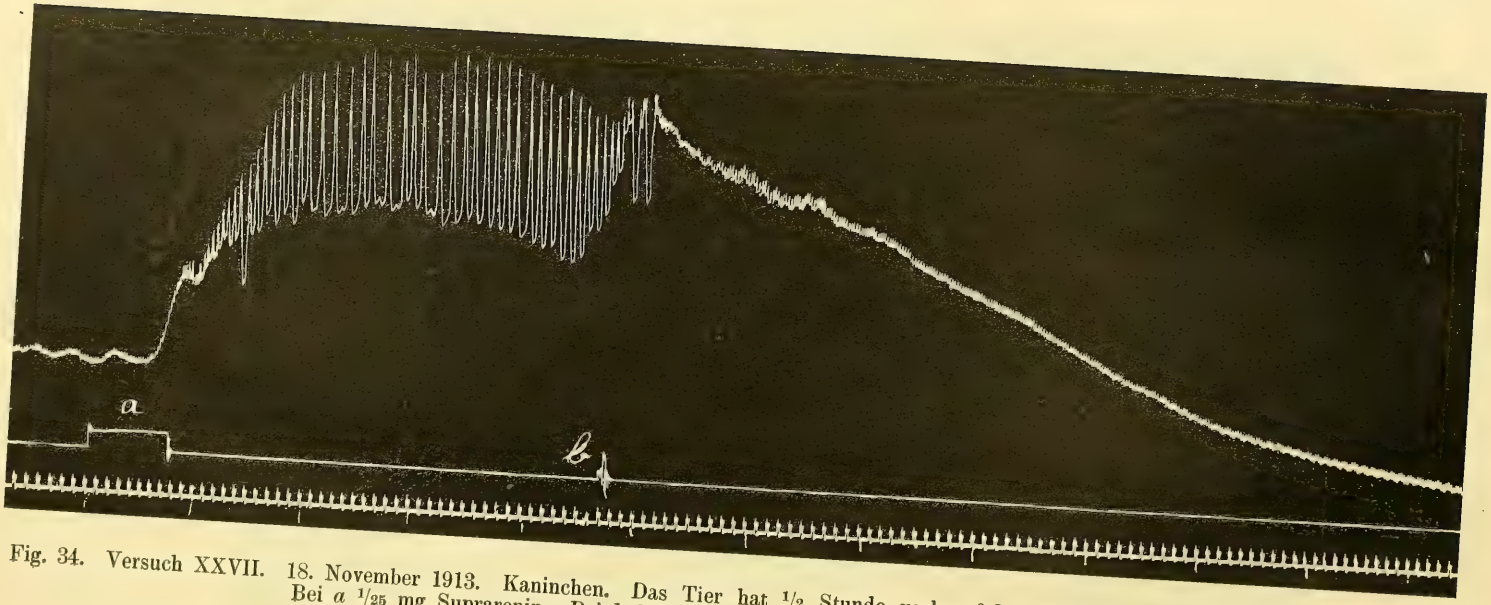


Fig. 34. Versuch XXVII. 18. November 1913. Kaninchen. Das Tier hat $^1/_2$ Stunde vorher 0,2 g Jodthyreoglobulin intravenös bekommen. Bei *a* $^1/_{25}$ mg Suprarenin. Bei *b* 2 mg Atropin. (Blutdruckhöhe reduziert um 28 mm.)

9. Versuche mit Alkalijodthyreoglobulinat.

Die sämtlichen im vorstehenden geschilderten Wirkungen des Jodthyreoglobulins bleiben diesem erhalten, wenn es in die Alkaliverbindung verwandelt und in diesem Zustande auf kürzere Zeit der Siedehitze ausgesetzt wird. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass man es in steriler Form einem Versuchstier einverleiben kann, was eine chronische intravenöse Zufuhr mit sicherer Vermeidung septischer Erscheinungen gestattet. Bekanntlich sind bei Anlass früherer Versuche dieser Art in vielen Fällen klinische Symptome aufgetreten — ich nenne bloss Temperatursteigerung — von welchen unentschieden ist, ob sie dem Schilddrüsensekret oder einer Infektion (infolge wiederholter intravenöser Injektion nicht sterilen Materials) zur Last zu legen sind. Das Vorkommen von Temperatursteigerung bei Basedow lässt es gerade als wünschenswert erscheinen, diese Frage zu entscheiden. Der Besitz eines sterilisierbaren Materials gestattet es, eine Entscheidung nach dieser Richtung zu treffen.

Ich lasse nachstehendes Versuchsprotokoll folgen, welches die gleiche Wirksamkeit auf die Ansprechbarkeit des Herzvagus und die Adrenalinempfindlichkeit beim Kaninchen für das Alkalijodthyreoglobinat dartut wie für das genuine Produkt.

Die Darstellung des Globulinats geschah auf folgende Weise: 0,5 g pulverisiertes, trockenes Jodthyreoglobulin wurde mit 30 ccm Wasser angerührt, mit zirka 6 Tropfen Normal-Natronlauge versetzt und die Aufschwemmung zunächst 2 Stunden im Brutschrank belassen. Nach dieser Zeit war Lösung eingetreten, die Flüssigkeit hatte sich dunkel gefärbt. Danach wurde sie auf das Wasserbad gestellt und daselbst einige Minuten belassen, schliesslich einige Minuten lang in siedendem Wasser selbst gehalten oder auf freier Flamme einmal aufkochen gelassen. Die vollständig klare, alkalisch reagierende, dunkel gefärbte Lösung wurde alsdann mit stark verdünnter Salzsäure sorgfältig neutralisiert. Diese Prozedur braucht nicht zu ängstlich zu geschehen. Ist zu viel Salzsäure zugesetzt worden, was an der Ausscheidung des Jodthyreoglobulins in groben Flocken erkenntlich ist, so setzt man eine Spur Natriumbikarbonat in Substanz hinzu, und es tritt sofort Lösung ein. Die so hergerichtete Lösung ist gebrauchsbereit.

Tabelle 30.

Versuch XXXIX. 26. Februar 1914. Kaninchen, Gewicht 2450 g. 3 Uhr 1,6 g Urethan subkutan. Vagi und Depressoren intakt. 1/2 ccm Adrenalinlösung = 1/100 mg Substanz.

Nr.	Zeit	Rollenabst. in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Pulszahl währ. der Reizung		Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
				des l. Vagus	des r. Vagus		
1	5h 35′	—	—	—	—	77	1/2 ccm Adrenalinlösung in 4″.
	5h 35′ 16″	—	—	—	—	126	+ 49 mm Hg.
	5h 35′ 46″	—	—	—	—	77	D 46″.
2	5h 36′ 10″	—	—	—	—	68	1/2 ccm Adrenalinlösung in 4″.
	5h 36′ 23″	—	—	—	—	122	+ 54 mm Hg.
	5h 37′ 04″	—	—	—	—	69	D 54″.
	5h 37′ 20″	—	—	—	—	68	
	5h 37′ 40″	—	—	—	—	65	
3	5h 38′ 56″	180	10	Depress.	—	—	
4	5h 40′ 30″	183	10	—	10	—	
	5h 41′ 30″	—	—	—	—	70	10 ccm Alkalijodthyreoglobulinatlösung (= 0,15 g Substanz = 0,6 mg J.).
	5h 41′ 50″	—	—	—	—	72	
	5h 42′ 10″	—	—	—	—	76	
	5h 44′	—	—	—	—	87	
5	5h 45′ 40″	—	—	—	—	92	1/2 ccm Adrenalinlösung in 5″.
	5h 46′	—	—	—	—	164	+ 72 mm Hg.
	5h 46′ 56″	—	—	—	—	92	D 1′ 16″.
	5h 47′ 40″	—	—	—	—	78	
6	5h 48′ 12″	—	—	—	—	83	1/2 ccm Adrenalinlösung in 6″.
	5h 48′ 40″	—	—	—	—	170	+ 87 mm Hg.
	5h 49′ 41″	—	—	—	—	83	D 1″ 29″.
7	5h 50′	183	7	—	Stillstand	—	
8	5h 50′ 20″	180	8	Stillstand	—	—	
9	5h 50′ 45″	180	2	Stillstand	—	—	

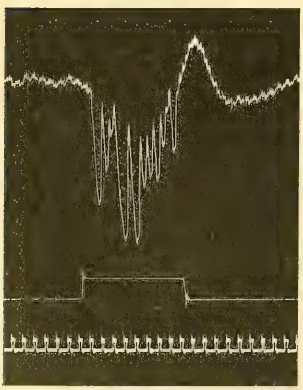


Fig. 35. Vagusreizung vor Alkalijodthyreoglobulinatzufuhr. Nr. 4 aus Tab. 30.

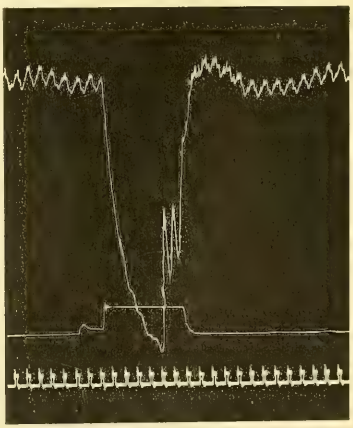


Fig. 36. Vagusreizung nach Alkalijodthyreoglobulinatzufuhr. Nr. 7 aus Tab. 30.

Der Adrenalineffekt ist, was sowohl Dauer wie Intensität anbelangt, verstärkt, ebenso ist auch die Ansprechbarkeit des Vagus beiderseits erhöht.

Fig. 35 bis 38 geben einige Ausschnitte aus der Kurve wieder.

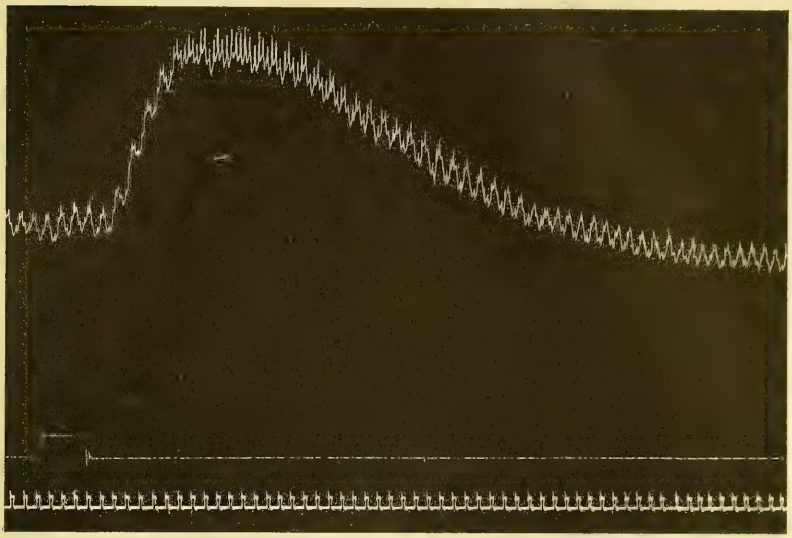


Fig. 37. Adrenalinwirkung vor Alkalijodthyreoglobulinatzufuhr. Nr. 1 aus Tab. 30.

10. Die Bedeutung des Jodgehaltes für die Wirksamkeit des Jodthyreoglobulins.

Nachdem eine Wirksamkeit des Jodthyreoglobulins im Sinne einer Förderung der Erregbarkeit der Herzvagusendigungen und des Depressors für den faradischen Strom und des Sympathicus bzw. dessen Ansprechorgane für deren physiologisches Reizmittel, das Adrenalin, ermittelt war, stellte sich die Frage, ob der Jodgehalt des Schilddrüsensekretes für das Zustandekommen von dessen Wirksamkeit wesentlich in Frage komme und, wenn ja, welchen Anteil das Jod daran hat.

Wie wir wissen, variiert der prozentuale Jodgehalt der Thyreoglobulinpräparate innerhalb gewisser Grenzen. Er hängt von verschiedenen Faktoren ab, so vom Jodgehalt der Nahrung und von der anatomischen Beschaffenheit der Drüse. Relativ jodarme Präparate lassen sich aus kolloidreichen Drüsen erhalten, insbesondere aus

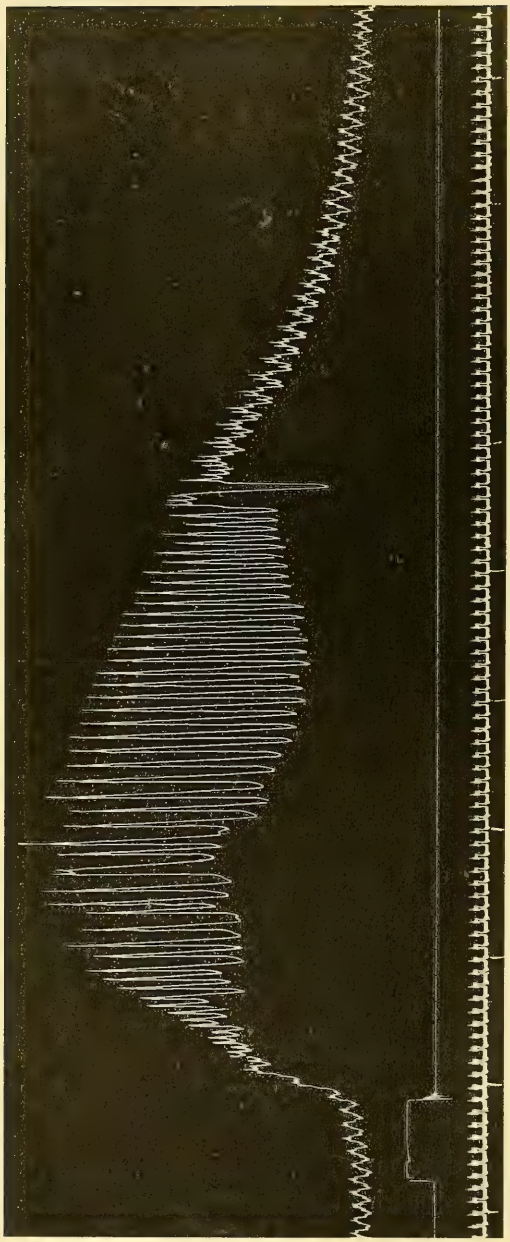


Fig. 38. Adrenalinwirkung nach Alkalijodthyreoglobulinatzufuhr. Nr. 6 aus Tab. 30. (Blutdruckhöhe reduziert um 23 mm.)

Kröpfen. Wie ich früher festgestellt habe [1]), nimmt der prozentuale Jodgehalt der aus Kolloidstrumen gewonnenen Präparate im allgemeinen mit steigendem Kolloidreichtum ab. Es frug sich, ob solche jodarme Präparate die gleiche oder eine abgeschwächte Wirksamkeit haben im Vergleich zu jodreichen.

Weiterhin sollte geprüft werden, ob dem aus dem Jodthyreoglobulin abspaltbaren Baumann'schen Jodothyrin noch die gleiche Wirksamkeit innewohne oder ob sie ihm fehle, und wenn ersteres der Fall sein sollte, ob sie dem Jodgehalt parallel gehe.

Es folgen nunmehr die Versuchsprotokolle.

Als jodarme Thyreoglobulinpräparate wählte ich solche aus Kröpfen vom Schwein und vom Menschen, ferner den frischen Inhalt von Kropfcysten. Der Jodgehalt dieser Präparate betrug 0,02 bis 0,03 %, war also rund 20 mal geringer als der der Präparate aus gesunden Drüsen. Das Jodothyrin war mir in freundlicher Weise von den Farbenfabriken Fr. Bayer & Co. in Elberfeld zur Verfügung gestellt worden. Es enthielt 2,4 % Jod.

Tabelle 31.

Versuch III. 23. Juli 1912. Kaninchen, Gewicht 2250 g. 8 Uhr 2 g Urethan subkutan. Vagi und Depressoren intakt.

Nr.	Zeit	Rollenabst. in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Pulszahl während d. Reizung des linken Vagus	Bemerkungen
1	10h 07′	185	10	keine Wirk.	
	10h 16′	—	—	—	5 ccm Auflösung von Jodthyreoglobulin
2	10h 20′	185	10	32	aus (parenchymatösem) Kropf vom
3	10h 22′	185	10	34	Schwein (= 0,1 g Substanz = 0,02 mg J.).
	10h 22′ 10″	—	—	—	15 ccm derselben Lösung (= 0,06 mg J.).
4	10h 27′	185	10	23	
5	10h 29′	185	10	22	
	10h 34′	—	—	—	15 ccm Auflösung von Jodthyreoglobulin
6	10h 38′	185	10	19	aus gesunden Drüsen vom Schwein
7	10h 39′	185	10	20	und Schaf gemischt (= 0,22 g Substanz = 0,4 mg J.).
	10h 40′	—	—	—	8 ccm der gleichen Lösung (= 0,4 mg J.).
8	10h 44′	185	10	13	
9	10h 47′	185	10	15	
10	10h 52′	185	10	17	

1) A. Oswald, Weiteres über das Thyreoglobulin. Hofmeister's Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 2 S. 545. 1902. — Vgl. auch A. Oswald, Die Chemie und Physiologie des Kropfes. Virchow's Arch. Bd. 169 S. 444. 1902.

Nach Zufuhr von Jodthyreoglobulin aus Kröpfen vom Schwein nimmt die Ansprechbarkeit des Vagus anfangs nicht, später nur wenig zu. Dagegen ist eine Zunahme zu konstatieren nach der Einverleibung von Jodthyreoglubulin aus gesunden Drüsen (vom Schwein oder Hammel).

Tabelle 32.

Versuch IV. 25. Juli 1912. Kaninchen, Gewicht 2350 g. 8 Uhr 2 g Urethan subkutan. Vagi intakt.

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Pulszahl während der Reizung		Bemerkungen
				des l. Vagus	des r. Vagus	
1	10h 22′	200	10	26	—	
2	10h 22′ 30″	200	10	—	30	
3	10h 26′	200	10	—	30	
4	10h 29′	200	10	16	—	
5	10h 29′ 30″	200	10	—	29	
	10h 30′	—	—	—	—	5 ccm Jodthyreoglobulinlösung aus Kropf vom Menschen (= 0,1 g Substanz = 0,02 mg J.).
6	10h 34′ 30″	200	10	15	—	
7	10h 36′	200	10	—	10	
8	10h 39′	200	10	7	—	
9	10h 40′	200	10	—	23	
10	10h 43′	200	10	8	—	
	10h 44′	—	—	—	—	5 ccm Jodthyreoglobulinlösung aus gesunden Drüsen (= 0,1 g Substanz = 0,4 mg J.).
11	10h 48′	200	10	2	—	
12	10h 49′	200	10	—	10	
13	10h 50′	200	10	1	—	
14	10h 58′	200	10	—	10	
15	11h 00′	200	10	—	10	

In diesem Versuch zeigte sich eine geringe Zunahme der Ansprechbarkeit sowohl des rechten wie des linken Vagus nach Zufuhr von Jodthyreoglobulin aus Kröpfen, die nach Zufuhr von solchem aus gesunden Drüsen erheblich zunahm.

Im folgenden Versuche wurde der frische Inhalt einer Kropfcyste vom Menschen geprüft, der gelegentlich einer Operation gewonnen wurde. Der Cysteninhalt pflegt in der Regel sehr jodarm zu sein. Der Inhalt zeigte zähe Konsistenz und hellbraungelbe Farbe. Er war frei von frischem und verändertem Blutfarbstoff.

Tabelle 33.

Versuch V. 27. Juli 1912. Kaninchen, Gewicht 2850 g. 8 Uhr 2 g Urethan subkutan. Vagi intakt.

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Reizdauer in Sek.	Pulszahl während der Reizung des r. Vagus	Bemerkungen
1	10h 45′	200	8	4	
2	10h 45′ 40″	210	10	13	
3	10h 46′	220	10	26	
4	10h 47′	230	10	40	
5	10h 48′	210	10	9	
6	10h 49′	230	10	25	
	10h 50′	—	—	—	5 ccm genuiner Cystengehalt.
7	10h 55′	220	10	6	
8	10h 57′	230	10	16	
	10h 59′	—	—	—	5 ccm der gleichen Flüssigkeit.
9	11h 04′	220	10	16	
10	11h 05′	230	10	22	
11	11h 06′	220	10	23	
12	11h 09′	200	9	4	
13	11h 09′ 30″	210	10	17	
	11h 10′	200	10	17	

Es zeigte sich, dass die Wirkung nur schwach war, indem die Pulszahl bei gleichstarkem Reiz nur unbedeutend oder gar nicht abnahm.

Das Ergebnis dieser drei Versuche geht dahin, dass jodarme Präparate eine relativ geringere Wirksamkeit entfalten als jodreichere und dass mit steigendem Jodgehalt die Wirksamkeit zunimmt.

Nun wurde Jodothyrin auf seine Wirksamkeit geprüft. Folgende Versuche geben darüber Aufschluss. Zunächst wurde der Einfluss auf die Herzvagusendigungen geprüft.

Tabelle 34.

Versuch VI. 22. Mai 1913. Kaninchen, Gewicht 2350 g. 3½ Uhr 2 g Urethan subkutan. Beide Vagi abgebunden und durchschnitten.

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Reizdauer in Sek.	Pulszahl in 10 Sek. bei Reizung des l. Vagus	Bemerkungen
1	5h 26′	195	10	16	
2	5h 27′	200	10	16	
	5h 35′	—	—	—	5 ccm Jodothyrinlösung = 1,5 mg J.).
3	5h 45′	195	10	9	
4	5h 50′	195	10	7	
5	5h 54′	195	10	9	

Die Pulszahl sank bei Reizung des linken Vagus vor Jodothyrinbeibringung auf 16, nacher auf 9 und 7. Das Jodothyrin erhöhte also die Ansprechbarkeit des Vagus.

Tabelle 35.

Versuch VII. 27. Mai 1913. Kaninchen, Gewicht 2250 g. 3 Uhr 1,5 g Urethan. Vagi intakt.

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Pulszahl in 10 Sek. bei Reizung des l. Vagus	Pulszahl in 10 Sek. bei Reizung des r. Vagus	Bemerkungen
1	5 h 27′	200	10	keine Wirk.	—	
2	5 h 31′	195	10	—	keine Wirk.	
3	5 h 32′	195	10	7	—	
4	5 h 34′	190	10	—	keine Wirk.	
5	5 h 38′	196	10	15	—	
6	5 h 48′	186	10	—	11	
7	5 h 49′	—	—	—	—	6 ccm Jodothyrinlösung
8	5 h 50′	196	10	10	—	(= 1,8 mg J.).
9	5 h 52′	186	10	—	4	
10	5 h 55′	196	10	1	—	
11	5 h 54′	186	10	—	8	
12	5 h 57′	186	10	—	Stillstand	
13	5 h 59′	186	10	—	Stillstand	
14	6 h	200	10	16	—	
15	6 h 01′	190	10	—	4	
16	6 h 03′	200	10	9	—	
17	6 h 04′	190	10	—	2	

Auch hier sank die Pulszahl bei Reizung des linken wie des rechten Vagus mit gleich starkem Strom nach der Beibringung von Jodothyrin stärker als vorher.

Tabelle 36.

Versuch IX. 3. Juni 1913. Kaninchen, Gewicht 2750 g. 3½ Uhr 2 g Urethan subkutan.

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Pulszahl in 10 Sek. bei Reizung des l. Vagus	Pulszahl in 10 Sek. bei Reizung des r. Vagus	Bemerkungen
1	5 h 30′	185	10	17	—	
2	5 h 32′	190	10	18	—	
3	5 h 33′	190	10	—	2	
4	5 h 34′	195	10	keine Wirk.	—	
5	5 h 43′	193	10	—	11	
	5 h 44′	—	—	—	—	5 ccm Jodothyrinlösung
6	5 h 47′	185	10	11	—	(= 1,5 mg J.).
7	5 h 48′	193	10	—	9	
8	5 h 49′	185	10	9	—	
9	5 h 50′	193	10	—	9	
10	5 h 51′	185	10	10	—	
11	5 h 52′	190	10	10	—	
12	5 h 54′	195	10	13	—	
13	5 h 58′	193	10	—	8	
14	5 h 59′	185	10	Stillstand	—	

Sowohl der rechte wie der linke Vagus zeigt nach der Jodothyrininjektion eine wenn auch relativ geringe Erhöhung der Ansprechbarkeit auf den faradischen Reiz.

Fig. 39. Vagusreizung vor Jodothyrinzufuhr.
Nr. 5 aus Tab. 37.

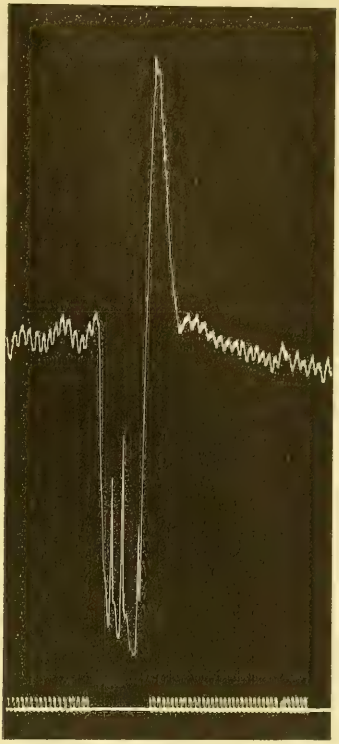


Fig. 40. Vagusreizung nach Jodothyrinzufuhr.
Nr. 10 aus Tab. 37.

Tabelle 37.

Versuch X. 5. Juni 1913. Kaninchen, Gewicht 2780 g. 3 Uhr 2 g Urethan subkutan. Vagi und Depressoren intakt.

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Pulszahl in 10 Sek. bei Reizung des l. Vagus	Pulszahl in 10 Sek. bei Reizung des r. Vagus	Bemerkungen
1	5 h 09′	190	10	25	—	
2	5 h 11′	190	10	20	—	
3	5 h 13′	190	10	20	—	
4	5 h 14′	190	10	—	Depression	
5	5 h 23′	190	10	20	—	
6	5 h 25′	190	10	—	Depression	
7	5 h 28′	190	10	—	Depression	
	5 h 30′	—	—	—	—	5 ccm Jodothyrinlösung (= 1,5 mg J.).
8	5 h 37′	190	10	14	—	
9	5 h 38′	190	10	—	22	
10	5 h 46′	190	10	3	—	
11	5 h 47′	190	10	2	—	
12	5 h 49′	190	10	2	—	
13	5 h 51′	190	10	3	—	

Die Ansprechbarkeit sowohl des linken wie des rechten Vagus steigt nach Jodothyrinzufuhr. Vgl. Fig 37 und 38.

Nun wurde der Einfluss des Jodothyrins auf den Adrenalineffekt geprüft.

Tabelle 38.

Versuch XVIII. 5. Juli 1913. Kaninchen, Gewicht 2150 g. 9½ Uhr 2 g Urethan. Vagi und Depressoren beiderseits durchschnitten. 0,5 ccm Adrenalinlösung = 1/100 mg Substanz.

Nr.	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
1	11 h 49′	101	½ ccm Adrenalinlösung in 16″.
	11 h 49′ 25″	147	**+ 46 mm Hg.**
	11 h 49′ 40″	108	**D 47″.**
	11 h 49′ 47″	101	
2	11 h 51′	110	½ ccm Adrenalinlösung in 20″.
	11 h 51′ 32″	157	**+ 47 mm Hg.**
	11 h 51′ 50″	114	**D 52″.**
	11 h 51′ 52″	110	
	11 h 52′	104	
	11 h 52′ 20″	—	5 ccm Jodothyrinlösung (= 1,5 mg J.).
3	11 h 55′	106	½ ccm Adrenalinlösung in 15″.
	11 h 55′ 24″	160	**+ 54 mm Hg.**
	11 h 55′ 40″	130	**D 58″.**
	11 h 55′ 58″	106	
4	11 h 58′	98	½ ccm Adrenalinlösung in 15″.
	11 h 58′ 26″	161	**+ 63 mm Hg.**
	11 h 58′ 40″	122	**D 1′.**
	11 h 59′	98	
	12 h 05′	98	8 ccm Jodthyreoglobulinlösung (= 0,15 g Substanz = 0,5 mg J.).
5	12 h 09′	108	½ ccm Adrenalinlösung in 19″.
	12 h 09′ 21″	158	
	12 h 09′ 40″	142	**+ 50 mm Hg.**
	12 h 10′	134	**D 1′ 31″.**
	12 h 10′ 20″	120	
	12 h 10′ 31″	108	
6	12 h 11′	96	½ ccm Adrenalinlösung in 18″.
	12 h 11′ 18″	154	**+ 58 mm Hg.**
	12 h 11′ 40″	144	
	12 h 12′	132	**D 1′ 37″.**
	12 h 12′ 20″	105	
	12 h 12′ 37″	96	
7	12 h 14′	92	½ ccm Adrenalinlösung in 18″.
	12 h 14′ 16″	144	
	12 h 14′ 40″	144	**+ 52 mm Hg.**
	12 h 13′	128	**D 1′ 35″.**
	12 h 13′ 20″	99	
	12 h 13′ 35″	92	

Jodothyrin bewirkt eine geringe Steigerung des Adrenalineffektes, die nachher, was wenigstens die Dauer des Effektes anbelangt, durch Jodthyreoglobulin vermehrt wird. Bei der

Beurteilung der Höhe der Blutdrucksteigerung ist hier wie in allen ähnlichen Versuchen zu bedenken, dass sie bei mehrmals wiederholter Injektion allmählich abzunehmen beginnt (Adrenalinmüdigkeit). Der Umstand, dass dies hier nicht zu beobachten ist, spricht schon allein für eine Zunahme der Ansprechbarkeit unter dem Einfluss des Jodthyreoglobulins. Zu beachten ist, dass mit dem Jodothyrin dreimal mehr Jod eingeführt wurde als mit dem Jodthyreoglobulin (1,5 mg gegen 0,5).

Die gleiche Wirkung des Jodothyrins auf die Adrenalinempfindlichkeit ergibt sich auch aus den weiter unten zu schildernden Versuchen XXXIII und XXXIV (Tab. 41 und 42). Siehe diese.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass Jodothyrin im gleichen Sinne wirksam ist auf die Ansprechbarkeit des Vagus und Depressors und auf die Adrenalinempfindlichkeit wie seine Muttersubstanz, doch schwächer auf den Jodgehalt bezogen als diese. 0,06 g Jodothyrin, enthaltend 1,5 mg Jod, hat einen geringeren Effekt als 0,15 g Jodthyreoglobulin mit 0,5 mg Jod. Das Jod macht somit nicht alles aus, es kommt noch auf das übrige Molekül an.

Die relativ geringere Wirksamkeit des Jodothyrins im Vergleich zum Jodthyreoglobulin, auf den Jodgehalt bezogen, macht es unwahrscheinlich, dass die Wirkung einfach der organischen Bindung des Jods zuzuschreiben sei. Dennoch sollte geprüft werden, wie sich künstlich jodiertes Eiweiss verhielt. Es musste das um so mehr geschehen, als v. Fürth und Schwarz das Jodothyrin mit jodhaltigen Melanoidinen identifizieren. Weiterhin sollte auch geprüft werden, wie sich ionisiertes Jod verhält.

Als künstlich jodiertes Eiweiss verwendete ich Jodkasein, das ich nach dem von mir angegebenen Verfahren [1]) darstellte. Das so gewonnene Präparat hat den Vorteil, ganz farblos zu sein und es auch bei sehr langem Aufbewahren selbst am Tages- und Sonnenlicht zu bleiben. Ich besitze seit mehreren Jahren Präparate, die vollkommen farblos sind. Weiterhin verwendete ich Jodtyrosin, als ein im Jodeiweiss vorkommender Komplex [1]). Als ionisiertes Jod wurde Jodnatrium verwendet. Es folgen die Versuchsprotokolle.

---

1) A. Oswald, Gewinnung von 3,5-Dijodtyrosin aus Jodeiweiss. Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 74 S. 290. 1911. Vgl. auch: Derselbe, Notiz über Jodeiweiss. Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 95 S. 351. 1915.

Tabelle 39.

Versuch VIII. 29. Mai 1913. Kaninchen, Gewicht 2000 g. 3½ Uhr 1 g Urethan subkutan. 5 Uhr aufgespannt. Jodkaseinlösung enthält 1% Jodkasein und 1% Soda.

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Pulszahl in 10 Sek. bei Reizung des l. Vagus	Pulszahl in 10 Sek. bei Reizung des r. Vagus	Bemerkungen
1	5 h 12′	190	10	12	—	
2	5 h 16′	190	10	—	16	
	5 h 17′	—	—	—	—	4 ccm Jodkaseinlösung
3	5 h 26′	190	10	15	—	(= 0,04 g Substanz
4	5 h 27′	190	10	—	16	= 5 mg J.).
5	5 h 37′	190	10	26	—	
6	5 h 39′	190	10	22	—	
7	5 h 50′	190	10	19	—	

Jodkasein erhöht somit die Ansprechbarkeit des Vagus gegenüber dem faradischen Strom nicht.

Nun wurde ionisiertes Jod auf seine Wirksamkeit geprüft.

Tabelle 40.

Versuch XI. 10. Juni 1913. Kaninchen, Gewicht 2550 g. 3 Uhr 2 g Urethan subkutan. Jodnatriumlösung = 5%ig.

Nr.	Zeit	Rollenabstand in mm	Dauer d. Reizung in Sek.	Pulszahl in 10 Sek. bei Reizung des l. Vagus	Pulszahl in 10 Sek. bei Reizung des r. Vagus	Bemerkungen
1	5 h 01′	210	10	16	—	
2	5 h 02′	210	10	—	18	
	5 h 06′	—	—	—	—	2 ccm Jodnatriumlösung
3	5 h 07′	210	10	—	18	(= 84 mg J.).
4	5 h 10′	210	10	—	18	
5	5 h 11′	210	10	—	13	
6	5 h 14′	210	10	20	—	
7	5 h 16′	210	10	20	—	
8	5 h 17′	210	10	—	18	
9	5 h 19′	210	10	22	—	
10	5 h 20′	210	10	—	17	
	5 h 21′	—	—	—	—	4 ccm Jodothyrinlösung
11	5 h 24′	210	10	20	—	(= 1,2 mg J.).
12	5 h 24′ 30″	210	10	—	8	
13	5 h 25′	210	10	21	—	
14	5 h 26′	210	10	—	8	
15	5 h 27′	210	10	16	—	
16	5 h 28′	210	10	—	7	
17	5 h 28′ 30″	210	10	17	—	
18	5 h 29′	210	10	—	8	
19	5 h 30′	210	10	16	—	
20	5 h 32′	210	10	—	5	

Die Pulszahl bleibt nach Jodnatriumzufuhr die gleiche wie vorher. Erst Jodothyrinbeibringung bringt sie zum Sinken. Dabei ist zu beachten, dass mit dem Jodnatrium 35 mal mehr Jod eingeführt worden ist als mit dem Jodothyrin.

v. Cyon[1]) nimmt zwar an, indem er sich auf Untersuchungen seines Schülers Barbera[2]) stützt, dass Jodnatrium die Erregbarkeit des Vagus und Depressors für den faradischen Strom herabsetzt. Die von Barbera seinen Versuchstieren beigebrachten Jodmengen sind aber enorm gross (bis 3,2 g Jodnatrium auf einmal beim Kaninchen und der Katze). Es frägt sich, ob man das Recht hat, aus solchen Versuchen Schlüsse zu ziehen. Auch sind die konfus und unübersichtlich geschilderten Versuche nichts weniger als einwandfrei. Ausserdem hat schon Harnack[3]) darauf hingewiesen, dass bei dieser hohen Dosierung eine Wirkung der Na-Ionen auf den Herzmuskel in Betracht zu ziehen ist, welche den von v. Cyon für das Jod angenommenen Effekt vortäuschen könnte. Die Na-Ionen erhöhen nämlich den Muskelreiz und an einem unter solchen Umständen arbeitenden Herzen ist eine Vagusreizung erfolglos.

Tabelle 41.

Versuch XXXIV. 22. Dezember 1913. Kaninchen, Gewicht 1900 g. Urethan subkutan. Vagi und Depressoren intakt.

Nr.	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
1	6 h 18′	72	½ ccm Suprareninlösung in 7″.
	6 h 18′ 13″	125	+ **53 mm Hg.**
	6 h 18′ 50″	72	**D 50″.**
	6 h 19′ 20″	67	
	6 h 20′	64	
2	6 h 20′ 18″	66	½ ccm Suprareninlösung in 7″.
	6 h 20′ 53″	117	+ **51 mm Hg.**
	6 h 21′ 15″	66	**D 57″.**
	6 h 23′	66	1 ccm 1%ige Jodnatriumlösung
	6 h 23′ 20″	68	(= 8,4 mg J.) in 8″.

1) E. v. Cyon, Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und des Herzens. Dieses Arch. Bd. 70 S. 126. 1898. — E. v. Cyon, Die physiologischen Herzgifte. Dieses Arch. Bd. 73 S. 42 u. 339. 1898.

2) A. G. Barbera, Über die Erregbarkeit von Herz- und Gefässnerven nach Injektion von Jod und phosphorsaurem Natron. Dieses Arch. Bd. 68 S. 434. 1897.

3) loc. cit.

Tabelle 41 (Fortsetzung).

Nr.	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
3	6 h 23′ 24″	69	½ ccm Suprareninlösung in 7″.
	6 h 23′ 37″	114	+ 45 mm Hg.
	6 h 24′ 18″	70	D 54″.
	6 h 24′ 30″	70	
	6 h 24′ 40″	70	
	6 h 25′	71	1 ccm der gleichen Jodnatriumlösung in 8″.
4	6 h 25′ 50″	73	½ ccm Suprareninlösung in 7″.
	6 h 26′ 04″	116	+ 53 mm Hg.
	6 h 26′ 40″	73	D 50″.
	6 h 27′ 20″	73	2 ccm 1%ige Jodkaseinlösung
	6 h 27′ 40″	74	(= 0,02 g Substanz = 2,8 mg J.) in 11″.
5	6 h 28′ 04″	74	½ ccm Suprareninlösung in 8″.
	6 h 28′ 22″	119	+ 45 mm Hg.
	6 h 29′ 06″	75	D 52″.
	6 h 29′ 20″	75	
	6 h 29′ 25″	74	
	6 h 30′ 08″	70	2 ccm der gleichen Jodkaseinlösung in 19″.
6	6 h 31′ 13″	77	½ ccm Suprareninlösung in 8″.
	6 h 31′ 30″	120	+ 43 mm Hg.
	6 h 32′ 27″	78	D 57″.
	6 h 33′	75	
	6 h 35′	78	2 ccm Jodothyrinlösung (= 0,6 mg J.)
	6 h 35′ 15″	96	in 10″.
	6 h 35′ 30″	82	
7	6 h 35′ 44″	83	½ ccm Suprareninlösung in 9″.
	6 h 36′ 01″	135	+ 55 mm Hg.
	6 h 36′ 42″	83	D 58″.
	6 h 37′ 39″	79	2 ccm Jodothyrinlösung (wie oben)
	6 h 37′ 54″	103	in 10″.
	6 h 38′ 10″	89	
	6 h 38′ 20″	85	
8	6 h 38′ 30″	84	½ ccm Suprareninlösung in 9″.
	6 h 38′ 49″	149	+ 62 mm Hg.
	6 h 39′ 22″	84	D 52″.
	6 h 39′ 44″	80	
9	6 h 40′ 15″	76	½ ccm Suprareninlösung in 7″.
	6 h 40′ 34″	133	+ 57 mm Hg.
	6 h 41′ 26″	76	D 1′ 9″.
	6 h 44′	76	10 ccm Jodthyreoglobulinlösung
	6 h 44′ 20″	78	(= 0,15 g Substanz = 0,6 mg J) in 55″.
	6 h 44′ 40″	82	
	6 h 45′	83	
10	6 h 45′ 01″	84	½ ccm Suprareninlösung in 10″.
	6 h 45′ 20″	125	+ 41 mm Hg.
	6 h 45′ 50″	94	D 47″.
	6 h 46′	92	
	6 h 46′ 10″	92	
	6 h 46′ 20″	92	
	6 h 46′ 40″	91	
11	6 h 46′ 53″	91	½ ccm Suprareninlösung in 6″.
	6 h 47′ 06″	146	+ 55 mm Hg.
	6 h 47′ 40″	97	D 1′ 23″.
	6 h 47′ 50″	95	
	6 h 48′ 16″	91	
	6 h 48′ 40″	88	
	6 h 49′	88	

Aus diesem Versuch geht hervor, dass Jodnatrium und Jodkasein auf die Adrenalinempfindlichkeit unwirksam sind. Dagegen erweist sich Jodothyrin als wirksam, wenn auch schwächer als Jodthyreoglobulin. Der zweite Teil des Versuches dürfte nicht mehr so maassgebend sein, da durch die wiederholten Adrenalininjektionen bereits Adrenalinmüdigkeit eingetreten ist. Darum zeigt auch Jodthyreoglobulin keine so starke Wirksamkeit mehr.

Tabelle 42.

Versuch XXXIII. 9. Dezember 1913. Kaninchen, Gewicht 2200 g. Urethan. Vagi und Depressoren intakt.

Nr.	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
1	5 h 58′	100	½ ccm Adrenalinlösung in 8″.
	5 h 58′ 22″	152	**+ 52 mm Hg.**
	5 h 59′ 10″	100	**D 1′ 10″.**
2	5 h 59′ 49″	90	½ ccm Adrenalinlösung in 7″.
	6 h 07″	149	**+ 59 mm Hg.**
	6 h 01′ 09″	90	**D 1′ 20″.**
	6 h 01′ 40″	83	
	5 h 04′	84	1 ccm 1%ige Jodnatriumlösung
	6 h 04′ 20″	88	(= 8,4 mg J.) in 12″.
	6 h 04′ 40″	92	
3	6 h 04′ 45″	93	½ ccm Adrenalinlösung in 7″.
	6 h 05′ 16″	149	**+ 56 mm Hg.**
	6 h 06′ 10″	93	**D 1″ 25″.**
	6 h 06′ 37″	81	
	6 h 06′ 40″	81	1 ccm 1%ige Jodnatriumlösung in 9″.
4	6 h 07′ 15″	85	½ ccm Adrenalinlösung in 6″.
	6 h 07′ 39″	159	**+ 74 mm Hg.**
	6 h 08′ 46″	85	**D 1′ 31″.**
	6 h 09′ 10″	81	
	6 h 11′	87	2 ccm 1%ige Jodkaseinlösung (= 2,8 mg J.) in 12″.
5	6 h 11′ 53″	94	½ ccm Adrenalinlösung in 8″.
	6 h 12′ 19″	156	**+ 62 mm Hg.**
	6 h 13′ 17″	94	**D 1′ 24″.**
	6 h 13′ 40″	82	
	6 h 13′ 53″	82	2 ccm Jodkaseinlösung in 10″.
6	6 h 14′ 38″	96	½ ccm Adrenalinlösung in 8″.
	6 h 14′ 55″	156	**+ 60 mm Hg.**
	6 h 15′ 53″	92	**D 1′ 15″.**
	6 h 16′ 43″	83	2 ccm Jodtyrosinlösung (= 11,6 mg J.) in 13″.
7	6 h 17′ 34″	90	½ ccm Adrenalin in 8″.
	6 h 17′ 52″	154	**+ 64 mm Hg.**
	6 h 18′ 56″	90	**D 1′ 22″.**
	6 h 19′ 39″	78	2 ccm Jodothyrinlösung (= 0,6 mg J.) in 15″.
8	6 h 20′ 45″	94	½ ccm Adrenalinlösung in 8″.
	6 h 20′ 59″	155	**+ 61 mm Hg.**
	6 h 22′ 07″	94	**D 1′ 24″.**
	6 h 23′ 10″	84	2 ccm Jodothyrinlösung in 14″.

Tabelle 42 (Fortsetzung).

Nr.	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
9	6 h 23′ 55″	103	½ ccm Adrenalinlösung in 8″.
	6 h 24′ 09″	154	+ 49 mm Hg.
	6 h 25′ 14″	103	D 1′ 19″.
	6 h 25′ 40″	93	
	6 h 26′ 44″	91	10 ccm Jodthyreoglobulinlösung
	6 h 27′ 04″	104	(= 0,6 mg J.) in 29″.
10	6 h 27′ 26″	110	½ ccm Adrenalinlösung in 5″.
	6 h 27′ 38″	151	+ 56 mm Hg.
	6 h 28′ 55″	100	D 2″ 9″.
11	6 h 29′ 31″	84	½ ccm Adrenalinlösung in 6″.
	6 h 02′ 59″	152	+ 68 mm Hg.
	6 h 32′ 20″	84	D 1′ 49″.
	6 h 33′	80	
12	6 h 34′	86	½ ccm Adrenalinlösung in 7″.
	6 h 34′ 15″	149	+ 63 mm Hg.
	6 h 35′ 34″	86	D 1′ 34″.
	6 h 40′	92	10 ccm Jodthyreoglobulinlösung
	6 h 40′ 27″	75	in 22″.
	6 h 41′	86	
13	6 h 41′ 25″	93	½ ccm Adrenalinlösung in 7″.
	6 h 41′ 16″	148	+ 55 mm Hg.
	6 h 43′ 02″	93	D 1′ 37″.

Aus diesem Versuch ergibt sich, dass Jodnatrium, Jodkasein und Jodtyrosin auf die Adrenalinempfindlichkeit unwirksam sind. Auch Jodothyrin erweist sich hier als unwirksam. Erst Jodthyreoglobulin bewirkte eine beträchtliche Verlängerung der Blutdrucksteigerung. Zu beachten ist, dass mit jeder Jodnatrium-, Jodkasein- und der Jodtyrosindosis 14- bzw. 4- und 19 mal mehr Jod eingeführt wurde als mit dem Jodothyrin bzw. Jodthyreoglobulin. Insgesamt wurden mit dem Jodnatrium, Jodkasein und Jodtyrosin 24 mg Jod eingeführt, also 40 mal mehr als mit Jodothyrin bzw. Jodthyreoglobulin. Mit Jodothyrin wurde die gleiche Menge Jod eingeführt wie mit Jodthyreoglobulin (0,6 mg), trotzdem erwies sich letzteres als wirksam und ersteres nicht. Nach der elften Adrenalininjektion nahm der Effekt wieder ab, trotz Jodthyreoglobulinwirkung. Hier macht sich Adrenalinmüdigkeit bemerkbar.

Aus all diesen Versuchen ergibt sich, dass Jod in Gestalt von Jodid, Jodkasein und Jodtyrosin nicht die Wirksamkeit des Jodthyreoglobulins auf die Vagusansprechbarkeit und die Adrenalinempfindlichkeit der peripheren Gefässwände hat. Jodothyrin besitzt sie, jedoch auf den Jodgehalt bezogen, in schwächerem Maasse. Daraus ergibt sich, dass Jod an und für sich ebensowenig wie die

blosse Tatsache seiner organischen Bindung die ausreichende Ursache der Jodthyreoglobulinwirksamkeit ist, d. h. also dass auch das übrige Molekül für diese verantwortlich zu machen ist.

11. Prüfung der Wirksamkeit des Jodthyreoglobulins aus pathologisch veränderten Schilddrüsen.

Endlich sollte die für die Pathologie wichtige Frage gelöst werden, wie sich Jodthyreoglobulin aus pathologisch veränderten Schilddrüsen verhielt. Das Verhalten einfacher hyperplastischer und Kolloidstrumen ist im vorhergehenden schon besprochen worden. Als ausschlaggebend hat sich die Höhe des Jodgehaltes erwiesen. Ein weiterer Unterschied konnte nicht konstatiert werden. Es frug sich nun, wie sich zum Beispiel das Jodthyreoglobulin aus Basedowschilddrüsen verhielt. Mit Rücksicht auf die bei dieser Krankheit vorkommenden Zirkulationsstörungen, insbesondere die ausserordentlich gesteigerte Herzaktion musste entschieden werden, ob sich ein verschiedenes Verhalten nach dieser Richtung auch im Tierversuch unter den gewählten Versuchsbedingungen nachweisen liesse. Damit liess sich in einer gewissen Hinsicht die alte Streitfrage entscheiden, ob eine Dys- oder Hyperthyreose das Wesentliche bei dieser Erkrankung sei. Ein weiterer der Prüfung werter Gegenstand ist das Verhalten von aus Kretinenschilddrüsen dargestelltem Jodthyreoglobulin: bei der Ähnlichkeit dieses Zustandes mit Myxödem musste sich die Notwendigkeit der Untersuchung von selbst aufdrängen. Von vornherein konnte keine Abweichung nach bestimmter Richtung erwartet werden, da die Verhältnisse beim Kretinismus jedenfalls nicht so einfach liegen wie beim Myxödem. Um so mehr lohnte sich eine Prüfung.

Kretinismus hat mit Myxödem klinisch vielfach Ähnlichkeit und muss mit ihm in die Kategorie der Hyperthyreosen gestellt werden. Auch lässt sich mit Jodthyreoglobulin Kretinismus wesentlich bessern, in vielen Fällen praktisch sogar heilen[1]). Im Gegensatz zu den Myxödematösen haben aber die Kretinen eine Schilddrüse[2]) und oft

1) Vgl. meine Mitteilung: Zur Behandlung des endemischen Kretinismus. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1914 Nr. 24.

2) Die besten Heilerfolge mit Jodthyreoglobulin habe ich erzielt bei solchen, welche keinen Kropf, überhaupt keine palpatorisch nachweisbare Schilddrüse haben.

genug einen Kropf. Man könnte daher a priori vermuten, dass diese Kröpfe kein physiologisch wirksames Sekret lieferten. Dem stellt sich aber wieder die Tatsache entgegen, dass ein Kretin, dem der Kropf total exstirpiert wurde, Myxödem bekam[1]). Es bliebe also nur der Ausweg offen, dass der Kretinenkropf aus irgendeinem Grunde verhindert sei, sein Sekret an den Körper abzugeben. Doch unterscheidet sich der Kretinenkropf pathologisch-anatomisch prinzipiell nicht von dem gewöhnlichen Kolloidkropf, so dass für diese Annahme auch kein tatsächlicher Untergrund bleibt. Aus diesem kurzen Überblick[2]) ist jedenfalls zu ersehen, dass die ursächlichen Beziehungen zwischen Kropf und Kretinismus nicht so einfacher Natur sind wie die zwischen dem Fehlen von Thyreoidea und dem Vorkommen von Myxödem; um so mehr ist jeder Versuch angebracht, der irgendwelchen Anhaltspunkt zu einer befriedigenden Aufklärung beibringen kann. Aus diesem Grunde war es meine Absicht, die physiologische Prüfung von Thyreoglobulin aus Kretinenkröpfen vorzunehmen.

Leider ist es mir bisher nicht möglich gewesen, frische Schilddrüsen oder Kröpfe von Kretinen zu erhalten. und ich muss mir die Prüfung des Sekretes aus Drüsen solcher Kranken auf später vorbehalten. Dagegen habe ich Jodthyreoglobulin aus Basedowdrüsen der Prüfung unterzogen.

Die Basedowstrumen stammten von Kranken, welche die Krankheit in ausgesprochener Weise zeigten, insbesondere wiesen sie Exophthalmus, Tachykardie, die Lidsymptome und Tremor auf. Bei der Nekropsie zeigten die Strumen den Adspekt von Kolloidkröpfen.

Ich lasse nunmehr in Tabelle 43 (S. 575) einen Protokollauszug folgen.

Aus dem Versuch ergibt sich, dass Jodthyreoglobulin aus Basedowstrumen auf den blutpressorischen Adrenalineffekt den gleichen Einfluss hat wie dasjenige aus gesunden Drüsen, und dass die Intensität dieses Einflusses auch annähernd die gleiche ist. Zu bemerken ist, dass die nach dem Abklingen der Adrenalinwirkung

---

1) H. Bircher, Das Myxödem und die kretinische Degeneration. Volkmann's Klin. Vorträge Nr. 357. 1890.

2) Eine ausführliche Darlegung dieser und aller übrigen einschlägigen Verhältnisse findet der Leser in meiner vor kurzem erschienenen monographischen Darstellung: Die Schilddrüse in Physiologie und Pathologie. Veit & Co., Leipzig 1916.

Tabelle 43.

Versuch XXVI. 13. November 1913. Kaninchen, Gewicht 2980 g. Vagi und Depressoren intakt. Die Adrenalinlösung enthält 1 mg Substanz auf 50 ccm 0,9 %iger Kochsalzlösung. Das verwendete Jodthyreoglobulin enthielt 0,13 % J.

Nr.	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
	11 h 18′	74	
1	11 h 18′ 12″	74	½ ccm Adrenalinlösung in 7″.
	11 h 18′ 33″	118	**+ 44 mm Hg.**
	11 h 19′	81	**D 1′.**
	11 h 19′ 12″	74	
2	11 h 19′ 38″	71	½ ccm Adrenalinlösung in 9″.
	11 h 20′	114	**+ 43 mm Hg.**
	11 h 20′ 51″	71	**D 1′ 13″.**
	11 h 21′	68	10 ccm Jodthyreoglobulinlösung
	11 h 21′ 20″	68	aus Basedowstrumen (= 0,07 g Sub-
	11 h 21′ 40″	62	stanz = 0,09 g J.).
	11 h 22′	53	
	11 h 22′ 30″	41	**— 27.**
	11 h 23′	67	
	11 h 23′ 40″	81	
	11 h 24′	88	
	11 h 24′ 20″	91	
3	11 h 24′ 32″	90	½ ccm Adrenalinlösung in 12″.
	11 h 25′ 07″	133	**+ 43 mm Hg.**
	11 h 25′ 40″	106	**D 1′ 43″.**
	11 h 26′ 15″	90	
4	11 h 27′	82	½ ccm Adrenalinlösung in 12″.
	11 h 27′ 32″	137	**+ 55 mm Hg.**
	11 h 28′	106	**D 1″ 44″.**
	11 h 28′ 44″	82	
5	11 h 29′ 40″	74	½ ccm Adrenalinlösung in 15″.
	11 h 30′ 12″	132	**+ 58 mm Hg.**
	11 h 30′ 50″	97	**D 1′ 58″.**
	11 h 31′ 38″	74	10 ccm derselben Jodthyreoglobu-
	11 h 32′	73	linlösung in 2′.
	11 h 32′ 10″	58	
	11 h 32′ 20″	54	
	11 h 32′ 40″	51	
	11 h 33′	49	**— 25.**
	11 h 33′ 20″	65	
	11 h 33′ 40″	72	
	11 h 34′	76	
	11 h 35′	83	
	11 h 35′ 46″	83	10 ccm derselben Jodthyreoglobu-
	11 h 36′	86	linlösung in 1′.
	11 h 36′ 10″	71	
	11 h 36′ 20″	54	
	11 h 36′ 25″	53	
	11 h 36′ 30″	54	
	11 h 36′ 40″	62	
	11 h 36′ 50″	52	
	11 h 37′	46	**— 37.**
	11 h 37′ 10″	48	
	11 h 37′ 20″	61	

Tabelle 43 (Fortsetzung).

Nr.	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
6	11 h 37′ 40″	75	
	11 h 38′	80	
	11 h 38′ 20″	83	
	11 h 38′ 43″	86	1/2 ccm Adrenalinlösung in 20″.
	11 h 39′ 30″	129	+ 43 mm Hg.
	11 h 40′ 05″	115	D 2′ 17″.
	11 h 40′ 20″	110	
	11 h 41′	86	
	11 h 41′ 25″	84	

verursachte Blutdruckdepression sehr ausgesprochen ist. Aus diesem einen Versuch darf natürlich kein genereller Schluss gezogen werden. Die Tatsache soll denn auch nur registriert und weitere Beobachtungen abgewartet werden. Das gleiche Präparat bewirkte vor der Adrenalinwirkung keine Blutdruckveränderung.

12. Zusammenfassende Betrachtung der gewonnenen Resultate.

Die im vorhergehenden niedergelegten Beobachtungen sind im Verein mit anderen, noch gleich zu erwähnenden Erhebungen geeignet, uns ein Bild über die physiologische Bedeutung der Schilddrüse zu geben. Es geht aus dem Mitgeteilten hervor, dass sie ein Organ ist, dessen Sekret die Ansprechbarkeit des Vagus, des Depressors und des Splanchnicus für den faradischen Strom und, was letzteren Nerven anbelangt, auch für ein pharmakodynamisches Mittel (das Adrenalin) steigert. Daraus können wir schliessen, dass der Tonus dieser Nerven durch das Jodthyreoglobulin erhöht wird. Diese Schlussfolgerung ergibt sich zwar nicht unmittelbar aus den erwähnten Beobachtungen, indem auch bloss die Erfolgsorgane stärker ansprechen könnten. Doch haben wir Grund, namentlich mit Rücksicht auf die gleich anzuführenden Beobachtungen am Zentralnervensystem, eine Erhöhung des Nerventonus anzunehmen. Wie sich übrigens aus einer späteren Mitteilung ergeben wird, werden auch andere Effekte des Adrenalins, so zum Beispiel seine thermische Wirkung in förderndem Sinne beeinflusst[1]). Wir können somit sagen, dass das Jodthyreoglobulin den Tonus ausgedehnter Gebiete des autonomen (parasympathischen)

1) Diese Befunde sollen den Gegenstand einer anderen Mitteilung bilden.

wie des sympathischen Nervensystems erhöht. Nun tun Beobachtungen anderer Art, die ich an anderem Orte ausführlich geschildert habe[1]), ausserdem dar, dass nicht nur das vegetative, sondern auch das animale (Zentral-)Nervensystem durch das Jodthyreoglobulin ansprechbarer gemacht wird. Das kommt zum Ausdruck durch chronische Zufuhr von Schilddrüsensubstanz bzw. Jodthyreoglobulin, mitunter aber auch bei besonders disponierten Individuen nach nur wenigen und geringen Dosen davon. Solche Menschen bekommen nach Jodthyreoglobulinzufuhr allgemeine Nervosität, motorische Unruhe, gesteigerte Reflexerregbarkeit, Insomnie, Tremor der Hände, der Zunge, psychische Depression usw., kurz, Zeichen erhöhter Irritabilität des zerebrospinalen Nervensystems. Auch von Tieren ist das bekannt. Wir sind somit zu der Behauptung berechtigt, dass das Jodthyreoglobulin eine den Nerventonus im allgemeinen in exquisiter Weise erhöhende Substanz darstellt. Da die Schilddrüse unter dem Einfluss des Nervensystems steht und von ihm aus auf dem Wege der Nn. laryngei ihre Impulse zur Sekretion erhält, so ergibt sich des weiteren, dass sie, physiologisch gesprochen, ein dem Nervensystem interpoliertes Organ darstellt, das dem Zwecke dient, gewissen von ihm ausgehenden Reizen mehr Nachachtung zu verschaffen. Denn sie empfängt von ihm Reize, und durch Vermittlung ihres Sekretes ermöglicht sie dem Nervensystem seine Reizwirkungen zu verstärken. Sie spielt somit die Rolle eines Multiplikators der Nervenreize.

Die Schilddrüse übt, wie wir schon lange wissen, einen ausgesprochenen Einfluss im Sinne einer Steigerung auf die Stoffwechselvorgänge aus. Der Sauerstoffverbrauch, die Kohlensäureproduktion und die Stickstoffausscheidung werden vermehrt. Sie bewirkt einen Körpergewichtsverlust. Wie ich an der Hand von Beobachtungen an Menschen, die an Hyperthyreoidismus litten, dargetan habe[1]), ist nun dieser Einfluss in besonderem Maasse ausgeprägt bei Individuen mit leicht ansprechbarem Nervensystem. Dort kann die Abmagerung in der kürzesten

1) A. Oswald, Über die Gefahren der Jodmedikation. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 117 S. 551. 1915. — A. Oswald, Über die Rolle des Nervensystems in der Genese der Stoffwechsel- und Konstitutionskrankheiten. Neurol. Zentralbl. 1915 Nr. 13.

Zeit ausserordentliche Dimensionen annehmen, es erfolgt rapider Fett- und auch Eiweisszerfall. Es kann in 14 Tagen ein Körpergewichtsverlust von 20 kg eintreten bei unveränderter, ja gesteigerter Nahrungszufuhr, während Menschen mit nicht geschwächtem Nervensystem in dieser Zeit von der gleichen Dosis Schilddrüsensekret einen kaum merklichen Gewichtsverlust aufweisen. Das drängt natürlich die Frage auf die Lippen, ob nicht auch die Oxydationen und im weiteren auch die übrigen Stoffwechselvorgänge weit mehr unter dem Einfluss des Nervensystems stehen, als man gemeiniglich annimmt, und ob somit die Wirkung des Schilddrüsensekretes auf den Stoffwechsel nicht ihren Weg über das Nervensystem nimmt. Damit würde unsere Vorstellung über die physiologische Arbeit der Schilddrüse an Einheitlichkeit gewinnen. Sie würde sich ganz allgemein erweisen als bestehend in einer Förderung des Nervensystems (des animalen und vegetativen) im Sinne einer Steigerung seiner Ansprechbarkeit gegen äussere und innere Reize.

Eine Abhängigkeit der Stoffwechselvorgänge vom Nervensystem tritt uns bekanntlich als Postulat auch aus Beobachtungen der menschlichen Pathologie entgegen.

Eine besondere Empfindlichkeit gegenüber dem Jodthyreoglobulin findet sich bei manchen Menschen nicht nur bezüglich der Stoffwechselvorgänge; die gleichen Individuen sind auch bezüglich ihrer Kreislauforgane resp. der dieselben versorgenden Nerven (wie überhaupt des gesamten Nervensystems) ausserordentlich empfindlich. Damit komme ich auf einen Punkt zu sprechen, der für die Beurteilung der Befunde mancher Experimentatoren von Bedeutung ist. Wir haben gesehen, dass manche Experimentatoren nach Schilddrüsenzufuhr im Gegensatz zu den meisten anderen Pulsbeschleunigung und Blutdruckerhöhung beobachtet haben. Prägnante Beispiele sind die von Heinatz[1]). Da diese Abhandlung russisch verfasst ist, dürfte sie den meisten Lesern deutscher Zunge im Original nicht zugänglich sein. Ich zitiere darum einen besonders instruktiven Passus daraus, den ich einer Arbeit Georgiewsky's[2]) entnehme. Er lautet: „Bei allen Hunden ohne Ausnahme hob sich der Blutdruck merklich, unmittelbar nach jeder Injektion, war ziemlich lange erhöht und

1) Heinatz, Altes und Neues über die Schilddrüse. Inaug.-Diss. (Russ.) 1894.
2) loc. cit.

sank dann langsam bis zur Norm herab. Der Erhöhung des Blutdruckes ging eine bedeutende Beschleunigung der Herzkontraktionen voraus, welche einige Zeit andauerte und verschwand, bevor das Sinken des Blutdruckes eintrat. Diese beiden Erscheinungen fallen nie zusammen, sondern immer geht die Beschleunigung des Pulses der Erhöhung des Blutdruckes voran und hört früher auf als diese."

Der Autor führt folgenden Versuch an: „Vor der Injektion ist der Blutdruck 80 mm, der Puls 96 in der Minute. 1½ Stunden nach einer Injektion von 10 ccm Schilddrüsensaft stieg der Blutdruck auf 152 mm, und die Zahl der Herzkontraktionen erreichte 224 in der Minute. Noch ½ Stunde später stieg der Blutdruck bis 164 mm, die Zahl der Kontraktionen aber begann zu fallen und betrug 150 in der Minute; allmählich fing auch der Blutdruck zu sinken an. Die Durchschneidung der Nn. vagi hatte keinen Einfluss auf den Ausgang des Experimentes. Beschleunigung des Pulses und Erhöhung des Blutdruckes traten auch nach der Durchschneidung derselben ein . . ."

Mit diesem Befund stellt sich Heinatz in Gegensatz zu den meisten anderen Experimentatoren (vgl. weiter oben die entsprechenden Abschnitte). Das will jedoch keineswegs besagen, dass wir an dessen Richtigkeit zweifeln sollen. Die Angaben sind zu bestimmt dazu. Die Erklärung liegt vielmehr anderswo.

Wir haben gesehen, dass manche Menschen gegenüber dem Jodthyreoglobulin sehr empfindlich sind. Solche Individuen bekommen nach Genuss von Schilddrüsensubstanz, oft auch schon nach geringen Dosen und nur einige Male wiederholter Zufuhr oder auch durch eine irgendwie bewirkte rasche Verkleinerung der Schilddrüse (des Kropfes) — durch Jodbehandlung oder Röntgenbestrahlung — die klinischen Symptome des Hyperthyreoidismus[1]). Die Symptome seitens des Kreislaufs, die uns hier ausschliesslich interessieren, sind Tachykardie, Herzklopfen, Aktionspulse, Dermographismus. Die Ursache des Auftretens dieser Symptome liegt in einer grossen Labilität des Nervensystems, speziell des viszeralen, denn Menschen mit gesunden Nerven zeigen sie nicht, selbst nach dem Genuss relativ grosser Dosen von Schildrüsensubstanz resp. Jodthyreoglobulin[2]).

1) Siehe weiter oben.

2) Adolf Oswald, Zur Theorie des Basedow. Münchener med. Wochenschrift 1915 Nr. 27.

Wenn nun bei Tieren die Mehrzahl auf Schilddrüsensubstanz resp. Jodthyreoglobulin, besonders im akuten Experiment, von dem hier ausschliesslich die Rede ist, nicht besonders stark anspricht und keine Pulsbeschleunigung und Blutdruckerhöhung bekommt, wohl aber die Minderzahl, so liegt es nahe, auch da eine besondere Labilität des Nervensystems anzunehmen. Daran ändert die Tatsache nichts, dass ganze Tierrassen eine grössere Ansprechbarkeit zeigen, unter den Hunden zum Beispiel die Foxterriers: wissen wir ja, dass gerade diese Rasse sehr „nervös" ist. Dieser Umstand spricht also eher für als gegen diese Auffassung.

Eine Stütze für die Richtigkeit dieser Vorstellung geben uns die Versuche Klose's[1]). Dieser Experimentator beobachtete bei seinen Hunden nach Eingabe ganz kleiner Dosen von Jod (als Jodalkali), Pulsbeschleunigung neben den anderen Symptomen des Hyperthyeroidismus. Das Zustandekommen derselben ist so zu erklären, dass Jod einen vermehrten Übergang von Jodthyreoglobulin aus der Thyreoidea in den Kreislauf bewirkt. Alle Hunde reagieren nun in dieser Weise nicht auf Jodeingabe, denn andere Experimentatoren konnten die Versuche Klose's nicht bestätigen. Das rührt daher, dass Klose, wie er selbst angibt, durch Inzucht stark degenerierte Foxterriers verwendete, während seine Nachprüfer andere Hundesorten gebrauchten. Eine bessere Stütze für das Zustandekommen des Hyperthyreoidismus kann man sich wohl nicht denken. Klose's Versuche sind das vollkommene Analogon zu den Fällen von Hyperthyreoidismus durch Jodgebrauch (Jodhyperthyreoidismus) beim Menschen[2]).

Es liegt nun nichts der Erklärung im Wege, dass die Hunde Heinatz' auch Tiere mit leicht ansprechendem Nervensystem waren. Leider ist aus dem oben angeführten Passus seiner Arbeit nichts über die Rassen angegeben.

Genau das gleiche ist von den Hunden Livon's und Patta's[3]) zu sagen, welche beide bei ihren Tieren mitunter Pulsbeschleunigung und Blutdruckerhöhung beobachtet haben (vgl. Abschnitt 3). Es muss in Zukunft mehr auf die Rasse geachtet werden.

---

1) H. Klose, A. Lampé und R. Lisegang, Die Basedow'sche Krankheit. Eine chirurgisch-experimentelle und biologische Studie. Beitr. z. klin. Chirurgie Bd. 77 S. 601. 1912.

2) Siehe weiter oben.

3) loc. cit.

Auf die Verwendung verschieden empfindlicher Tiere dürften die am Eingang dieser Mitteilung erwähnten Differenzen in den Angaben der Autoren über den Einfluss der Schilddrüse zurückzuführen sein. Es erklären sich danach auf einfache Weise die vielfachen Widersprüche, welche die experimentelle Schilddrüsenlitteratur so lange verwirrt haben.

Die starke Empfindlichkeit der einen (Menschen und Tiere) und die Nichtempfindlichkeit der anderen beruht darauf, dass ein normales, stabiles Nervensystem ungestraft eine geringe Erhöhung seines Tonus erfahren kann, nicht aber ein labiles. Ein solches wird bei Erhöhung seines Tonus schon auf Reize reagieren, welche bei einem gesunden Nervensystem noch keinen Effekt haben.

Die in dieser Abhandlung niedergelegten Beobachtungen geben uns, wie sich aus dem soeben Gesagten bereits ersehen lässt, wertvolle Aufschlüsse über die Pathologie der Schilddrüse. Sie erklären uns viele klinische Symptome, die mit einem Plus und einem Minus der funktionellen Tätigkeit der Thyreoidea einhergehen. Wir begreifen nunmehr die verlangsamte Herztätigkeit der Myxödematösen und Kretinen, ihre verminderte Reaktionsfähigkeit auf Reize sowohl im Gebiete des Kreislaufs, um die es sich ja hier in erster Linie handelt, wie überhaupt im Bereich der gesamten zerebrospinalen (und auch Gemüts-) Sphäre. Wir begreifen das Zurückgehen dieser Symptome nach Thyreoidalbehandlung. Auf der anderen Seite wird uns das klinische Bild des Hyperthyreoidismus und des Basedow in vielfacher Beziehung klar. Wir verstehen die vermehrte Ansprechbarkeit des vaskulären Nervenapparates — wie überhaupt nach dem Gesagten des gesamten Nervensystems — die grosse Labilität in dessen Bereich, die Tachykardie, das Herzklopfen, das Auftreten von Aktionspulsen, den Dermographismus, um nur die vaskulären Symptome hervorzuheben. Ich will auf die Schilderung dieser Erscheinungen nicht näher eingehen, ich habe sie andernorts[1]) ausführlich dargelegt und begründet und verweise denjenigen, der sich näher dafür interessiert, auf die dortigen Auseinandersetzungen. Nur das sei hervorgehoben, dass die Eigenschaften des Jodthyreoglobulins das Auftreten dieser Symptome unmittelbar wohl erklärt, dass jedoch ein vermehrter Jodthyreoglobulingehalt der Körpersäfte

1) loc. cit.

(also eine vermehrte Tätigkeit der Thyreoidea) nicht etwa einen ausreichenden Grund für das Auftreten von Hyperthyreoidismus bzw. Basedow abgibt, sondern dass, wie sich das aus dem Gesagten bereits ergibt, dafür ein anderer wesentlicher Faktor in Betracht kommen muss: eine gesteigerte Ansprechbarkeit des Nervensystems.

Schlusssätze.

Ich fasse die Hauptergebnisse dieser Untersuchungen in folgenden Schlusssätzen zusammen:

1. Jodthyreoglobulin erhöht in ausgesprochener Weise die Ansprechbarkeit der Vagusendigungen, des Depressors und des Splanchnicus gegenüber dem faradischen Strome.

2. Es verstärkt den hämodynamischen Adrenalineffekt, was sowohl die Höhe wie die Dauer desselben anbelangt.

3. Diese Eigenschaften steigern sich mit dem Jodgehalt der Präparate.

4. Jod allein ist jedoch nicht maassgebend, da ionisiertes Jod, Jodkasein, Jodtyrosin diese Eigenschaften nicht besitzen.

5. Das Baumannsche Jodothyrin besitzt die gleichen Eigenschaften wie das Jodthyreoglobulin, jedoch in vermindertem Maasse.

6. Jodthyreoglobulin aus Kröpfen hat die gleichen physiologischen Eigenschaften wie das aus gesunden Schilddrüsen, jedoch bei geringerem Jodgehalt in entsprechend geringerem Grade.

7. Jodthyreoglobulin aus Basedowkröpfen verhält sich wie das aus anderen Kröpfen bzw. aus gesunden Schilddrüsen.

8. Das Jodthyreoglobulin besitzt die Eigenschaft, den Tonus des animalen und vegetativen Nervensystems in exquisiter Weise zu erhöhen.

9. Die physiologischen Eigenschaften des Jodthyreoglobulins erklären die Mehrzahl der klinischen Symtome sowohl der Hypo- wie der Hyperthyreosen, (Myxödem, Hyperthyreoidismus, Basedow).

Pierersche Hofbuchdruckerei Stephan Geibel & Co. in Altenburg.

MBL WHOI Library - Serials
5 WHSE 05745